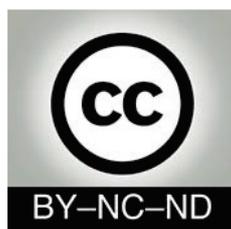




<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1**

**FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON-SUD  
CHARLES MERIEUX**

Année 2019 N° 42

**ANALYSE COMBINEE DE LA METHYLATION DU PROMOTEUR *MGMT* ET DE  
L'IRM DE PERFUSION T2\* DANS LA DISTINCTION DES  
PSEUDOPROGRESSIONS ET PROGRESSIONS PRECOCES CHEZ LES PATIENTS  
SUIVIS POUR UN GLIOBLASTOME**

***COMBINED ANALYSIS OF MGMT METHYLATION AND DYNAMIC-  
SUSCEPTIBILITY-CONTRAST MRI FOR THE DISTINCTION BETWEEN EARLY  
AND PSEUDO-PROGRESSION IN GLIOBLASTOMA PATIENTS***

**THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
et soutenue publiquement le 17 septembre 2018

pour obtenir le titre de Docteur en Médecine

par

**Alexandre BANI SADR**

**Né le 21 mai 1989 à Tours (Indre-et-Loire)**



**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1**

**FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON-SUD  
CHARLES MERIEUX**

Année 2019 N° 42

**ANALYSE COMBINEE DE LA METHYLATION DU PROMOTEUR *MGMT* ET DE  
L'IRM DE PERFUSION T2\* DANS LA DISTINCTION DES  
PSEUDOPROGRESSIONS ET PROGRESSIONS PRECOCES CHEZ LES PATIENTS  
SUIVIS POUR UN GLIOBLASTOME**

***COMBINED ANALYSIS OF MGMT METHYLATION AND DYNAMIC-  
SUSCEPTIBILITY-CONTRAST MRI FOR THE DISTINCTION BETWEEN EARLY  
AND PSEUDO-PROGRESSION IN GLIOBLASTOMA PATIENTS***

**THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
et soutenue publiquement le 17 septembre 2018

pour obtenir le titre de Docteur en Médecine

par

**Alexandre BANI SADR**

**Né le 21 mai 1989 à Tours (Indre-et-Loire)**



# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

---

2018-2019

. Président de l'Université	Frédéric FLEURY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
. Directeur Général des Services	Dominique MARCHAND

## **SECTEUR SANTE**

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Gilles RODE
UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD - CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directeur : Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Doyen : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION (ISTR)	Directeur : Xavier Perrot
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

## **SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE**

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien DE MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
POLYTECH LYON	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : Christophe VITON
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
OBSERVATOIRE DE LYON	Directeur : Isabelle DANIEL
ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT ET DE L'EDUCATION (ESPE)	Directeur Alain MOUGNIOTTE

## U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Christiane	Médecine interne ; Gériatrie et biologie vieillissement
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophthalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
LAVILLE Martine	Nutrition - Endocrinologie
LAVILLE Maurice	Thérapeutique - Néphrologie
LINA Gérard	Bactériologie
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MION François	Physiologie
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato –Vénérologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence
ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CERUSE Philippe	O.R.L
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
KASSAI KOU PAI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique

LANTELME Pierre  
 LEBECQUE Serge  
 LIFANTE Jean-Christophe  
 LONG Anne  
 LUAUTE Jacques  
 PAPAREL Philippe  
 PEYRON François  
 PICAUD Jean-Charles  
 POUTEIL-NOBLE Claire  
 PRACROS J. Pierre  
 RIOUFFOL Gilles  
 RUFFION Alain  
 SALLE Bruno  
 SANLAVILLE Damien  
 SAURIN Jean-Christophe  
 SERVIEN Elvire  
 SEVE Pascal  
 THOBOIS Stéphane  
 TRONC François

Cardiologie  
 Biologie Cellulaire  
 Chirurgie Générale  
 Médecine vasculaire  
 Médecine physique et Réadaptation  
 Urologie  
 Parasitologie et Mycologie  
 Pédiatrie  
 Néphrologie  
 Radiologie et Imagerie médicale  
 Cardiologie  
 Urologie  
 Biologie et Médecine du développement et de la reproduction  
 Génétique  
 Hépatogastroentérologie  
 Chirurgie Orthopédique  
 Médecine Interne, Gériatrique  
 Neurologie  
 Chirurgie thoracique et cardio

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)**

BARREY Cédric  
 BELOT Alexandre  
 BOHE Julien  
 BREVET-QUINZIN Marie  
 CHO Tae-hee  
 CHOTEL Franck  
 COTTE Eddy  
 COURAND Pierre-Yves  
 COURAUD Sébastien  
 DALLE Stéphane  
 DEVOUASSOUX Gilles  
 DISSE Emmanuel  
 DUPUIS Olivier  
 FRANCO Patricia  
 GHESQUIERES Hervé  
 GILLET Pierre-Germain  
 HAUMONT Thierry  
 LASSET Christine  
 LEGA Jean-Christophe  
 LEGER FALANDRY Claire  
 LUSTIG Sébastien  
 MOJALLAL Alain-Ali  
 NANCEY Stéphane  
 PASSOT Guillaume  
 PIALAT Jean-Baptiste  
 REIX Philippe  
 ROUSSET Pascal  
 TAZAROURTE Karim  
 THAI-VAN Hung  
 TRAVERSE-GLEHEN Alexandra  
 TRINGALI Stéphane  
 VOLA Marco

Neurochirurgie  
 Pédiatrie  
 Réanimation urgence  
 Anatomie et cytologie pathologiques  
 Neurologie  
 Chirurgie Infantile  
 Chirurgie générale  
 Cardiologie  
 Pneumologie  
 Dermatologie  
 Pneumologie  
 Endocrinologie diabète et maladies métaboliques  
 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale  
 Physiologie - Pédiatrie  
 Hématologie  
 Biologie Cell.  
 Chirurgie Infantile  
 Epidémiologie., éco. Santé  
 Thérapeutique – Médecine Interne  
 Médecine interne, gériatrie  
 Chirurgie. Orthopédique,  
 Chirurgie. Plastique.,  
 Gastro Entérologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie et Imagerie médicale  
 Pédiatrie -  
 Radiologie imagerie médicale  
 Médecine Urgence  
 Physiologies - ORL  
 Anatomie et cytologie pathologiques  
 O.R.L.  
 Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire

WALLON Martine  
WALTER Thomas  
YOU Benoît

Parasitologie mycologie  
Gastroentérologie – Hépatologie  
Cancérologie

**PROFESSEUR ASSOCIE sur Contingent National**

PIERRE Bernard

Cardiologie

**PROFESSEURS - MEDECINE GENERALE (2<sup>ème</sup> Classe)**

BOUSSAGEON Rémy  
ERPELDINGER Sylvie

**PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE**

DUPRAZ Christian  
PERDRIX Corinne

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)**

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MASSIGNON Denis	Hématologie – Transfusion
RABODONIRINA Meja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)**

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière.
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
FRIGGERI Arnaud	Anesthésiologie
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERROT Xavier	Physiologie - Neurologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie cellulaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
NOSBAUM ép ROSSIGNOL Audrey	Immunologie
SUJOBERT Pierre	Hématologie - Transfusion
VALOUR Florent	Mal infect.
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)**

BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique
DEMILY Caroline	Psy-Adultes
HALFON DOMENECH Carine	Pédiatrie
JAMILLOUX Yvan	Médecine Interne - Gériatrie

KOPPE Laetitia  
PETER DEREK  
PUTOUX DETRE Audrey  
RAMIERE Christophe  
SKANJETI Andréa  
SUBTIL Fabien  
VISTE Anthony

Néphrologie  
Physiologie - Neurologie  
Génétique  
Bactériologie-virologie  
Biophysique. Médecine nucléaire.  
Bio statistiques  
Anatomie

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE**

SUPPER Irène

### **PROFESSEURS EMERITES**

*Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.*

ANNAT Guy  
BERLAND Michel  
CAILLOT Jean Louis  
CARRET Jean-Paul  
ECOCHARD René  
FLANDROIS Jean-Pierre  
DUBOIS Jean-Pierre  
LLORCA Guy  
MATILLON Yves  
PACHECO Yves  
PEIX Jean-Louis  
SAMARUT Jacques  
TEBIB Jacques

Physiologie  
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale  
Chirurgie générale  
Chirurgie Orthopédique  
Bio-statistiques  
Bactériologie – Virologie; Hygiène hospitalière  
Médecine générale  
Thérapeutique  
Epidémiologie, Economie Santé et Prévention  
Pneumologie  
Chirurgie Générale  
Biochimie et Biologie moléculaire  
Rhumatologie

« *Et toi ? Tu les vois les rayons ?* »

## REMERCIEMENTS

*A mon jury de thèse,*

**A Monsieur le Professeur Christian SCHEIBER,**

Je vous suis profondément reconnaissant de me faire l'honneur de présider ce jury. Apprendre la neurologie nucléaire et débiter dans le monde de la recherche avec vous a été l'une des plus grandes chances de mon internat. Votre expertise et votre bienveillance sont un modèle pour tous. Veuillez être assuré de ma plus grande estime.

**A Monsieur le Professeur Yves BERTHEZENE,**

Je vous suis très reconnaissant d'être membre de ce jury et d'avoir participé à ce travail. Apprendre la neuroradiologie et évoluer dans ce monde fantastique qu'est la recherche en neuroimagerie avec vous sont un plaisir quotidien. Votre implication dans l'enseignement de la médecine, votre niveau d'excellence scientifique et vos qualités humaines sont exemplaires. Je suis très fier et honoré de travailler dans votre service et j'espère être digne de votre confiance. Soyez assuré de ma sincère admiration et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Marc JANIER,**

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'être membre de ce jury et de juger ce travail. Avoir travaillé avec vous pendant un an aura été un grand plaisir. Votre implication dans la formation des jeunes médecins et dans la recherche préclinique ainsi que vos qualités pédagogiques forcent le respect. Merci pour cette initiation à la recherche sur le petit animal et pour vos anecdotes extra-médicales. Soyez assuré de ma plus grande estime.

**A Monsieur le Professeur François DUCRAY,**

François, un grand merci pour avoir dirigé, soutenu et accompagner ce travail de thèse. Tu m'as accompagné dès la deuxième année en m'apprenant l'examen clinique et en délivrant des cours hors pair de séméiologie qui ont suscité chez moi une passion pour la Neurologie. Tes qualités de cœur, tes capacités de travail et ton niveau scientifique imposent l'admiration. Continuer à travailler avec toi en clinique comme en science sera un honneur pour moi. Soit assuré de mon respect et de mon admiration.

*A ceux qui ont marqué mon internat,*

**A Monsieur le Professeur Pierre-Jean VALETTE,**

Travailler et apprendre à vos côtés aura été un grand honneur. Vous m'avez tant appris tant au plan technique qu'au plan humain. Votre intelligence, votre dévouement au service public et votre humanité m'ont ébahi. Vous êtes un visionnaire et votre enseignement laissera une marque indélébile. Soyez ici assuré du profond respect et de la gratitude que je vous porte.

**A Monsieur le Professeur François COTTON,**

Votre bienveillance, votre enseignement et vos colloques de neuroradiologie auront été plus que précieux. Votre force tranquille et votre calme rassurant en toutes circonstances sont impressionnants. Travailler dans votre service aura été un plaisir. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez témoignée en me proposant à la rédaction de ce livre sur l'imagerie des tumeurs du système nerveux central. Je suis certain que notre collaboration scientifique sera riche et qu'elle ne fait que commencer. Mon seul regret est que votre emploi du temps surchargé vous ait empêché de pouvoir être membre du jury.

**A Monsieur le Professeur Olivier ROUVIERE,**

Votre bienveillance, votre infinie patience et votre dévouement au service public sont inestimables. Vous m'avez également tant appris. Les cafés du mardi matin et votre humour me manqueront. Soyez ici assuré de l'immense respect que je vous porte

**A Monsieur le Professeur Pascal ROUSSET,**

Pascal, tout ce qu'on aurait pu faire ensemble si nous nous étions intéressés au même organe... A deux, on aurait battu tous les records... Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour tous tes conseils et ton infini soutien. Ton humour et les trajets de retour de Lyon Sud par les quais de Saône auront été des rayons de soleil. Avoir été ton interne a été pour moi une chance inouïe. Tu es un radiologue et un hors norme et une machine à publications.

**A Monsieur le Docteur Lionel CHABANOL,**

Lio, le râleur le plus cool que je connaisse. Merci pour ces cafés à l'écho du pavillon B, pour tes conseils avisés pour devenir rentier. Merci de m'avoir couvert un matin où j'étais arrivé assez tardivement à l'échographie. Tu m'as tant appris et notamment lors de toutes ces artériographies. Je t'ai vu évoluer avec grand bonheur : avoir **Emma**, te marier avec **Emilie** et enfin **Manon**. Mon seul regret est que tu te sois éloigné. J'ai hâte de profiter de ta maison et de visiter Beaune en ta compagnie.

**A Madame le Docteur Gaële PAGNOUX,**

Ma Gaële. Tu m'as également tant appris. Tes « Fais point fixe Alex !!! » et tes bruits nasaux inimitables quand tu es contrariée me manqueront. J'ai eu beaucoup de chance de t'avoir connu. Tu es une très belle personne et une grand médecin.

**A Monsieur le Docteur Francis DEPLUS.**

Le fanfaron, le grand gagnant du concours de neuroradiologie des JFR ou... « chaussée aux moines » pour certains. Vous m'avez tant appris jusqu'à la fameuse technique de Deplus « Tu vois Alexandre, tu fermes un œil. Ensuite, tu fais ton trajet en regardant l'écran et le plus important : tu BLOQUES ton poignet. Après, il ne reste plus qu'à piquer tout droit ». Nos apéritifs le mercredi soir à l'internat et le sabrage de Ruinart sur le toit de la radio resteront dans ma mémoire. Mille mercis pour ce semestre dans votre service et merci d'avoir fait le déplacement pour venir à ma thèse. Soyez ici assuré de ma profonde amitié et de mon plus grand respect.

### **A Monsieur le Docteur Clément Bidet**

Clém, la Bidoche. Tout jeune interne, je te trouvais monstrueux en diagnostic. Je n'ose imaginer ton niveau maintenant... Tu m'as tant appris. Les vacances avec toi étaient un plaisir et ton humour tellement noir me fait encore rire quand j'y repense. Nos trajets à Die en écoutant Rires et Chansons, nos déjeuners au soleil, les piles de radios standards, tout ça restera à jamais dans ma tête.

### **A Monsieur le Docteur Arnaud MULLER,**

Arnaud, celui qui passait la terreur d'HEH pour mieux cacher son bon fond. Tu m'as beaucoup appris. Tes connaissances et ta rigueur forcent le respect. Tes chamailleries avec les anesthésistes lors des changements de drain biliaires de même que tes phrases mythiques comme « le protectionnisme, c'est pour les losers ».

### **A Madame le Docteur Caroline TRIBY**

Tu ne m'as jamais offert ce que je t'avais demandé. Travailler avec toi a été un grand plaisir. Les semestres au GHE n'auraient pas été les mêmes sans toi.

### **A Madame le Docteur Isabelle MORELEC**

Votre rigueur et vos connaissances sont exemplaires et forcent le respect. Travailler avec vous aura été un plaisir. Soyez ici assurée de ma gratitude et de mon respect.

### **A Madame le Docteur Véronique LAPRAS**

Ce semestre à Lyon Sud aura été plus qu'agréable. Vous avez su suscité l'intérêt pour l'imagerie endocrinologique, ce qui était loin d'être gagné. Ces vacances d'échographie thyroïdienne à vos côtés était un plaisir. Je reste stupéfié que vous ayez été la dernière cheffe de service d'un service ouvert par Etienne Destot. Votre polyvalence et votre carrière imposent le respect.

**A Madame le Dr Roxana AMELI**, ma compatriote, pour ta bonne humeur, ton grain de folie et tes cours incroyables. Travailler avec toi sera un réel plaisir.

**A Monsieur le Dr Marc HERMIER**, vous êtes une encyclopédie de la neuroradiologie et un grand scientifique. Travailler avec vous sera un honneur. J'ai tant à apprendre de vous.

**A tous les autres : Marc et Yohann** pour les débats et les blagues, **Paul et Veronica** pour votre gentillesse et pour vos « T'as vu un tuc ? », **Javier** pour tout ce que tu m'as appris et ta recette de paëlla valentinoise, **Aurélié** pour tes cours d'imagerie thoracique, **Thomas S** pour ta force tranquille, **Alexandra** pour nos papotages, **Basile** pour la session wake-board et ton corps d'athlète, **Guy** pour votre profonde gentillesse.

**Aux manipulateurs d'électroradiologie** qui m'ont appris beaucoup, à la grande **Véronique** qui restera ma préférée, à **Neven, Renaud** et tous les autres.

*A ma famille,*

**A mes parents,**

Qu'il est difficile de trouver les mots pour exprimer tout l'amour et toute la gratitude que je vous porte. On ne peut malheureusement pas « rembourser » ses parents pour tout le bonheur qu'ils vous fournissent et c'est parfois ma peine. Nous formons une famille tellement soudée face aux vagues de la vie grâce à vous. Recevez ici le témoignage de ma profonde reconnaissance. Merci pour votre éducation, votre volonté de nous porter au plus haut, l'abnégation que vous nous avez inculquée et pour toutes ces valeurs que vous nous avez transmises. Sans ces valeurs, je ne serai rien. Je vous aime.

**A Anaïta,** ma grande sœur, c'est une chance d'avoir grandi à tes côtés. Nous avons partagé tant de souvenirs pendant notre enfance. Depuis les mercredis matin devant les dessins-animés à Courbevoie où nous tenions allongés à deux sur le canapé, aux châteaux de sable à la Baule en passant par Les Visiteurs que nous avons visionné une bonne centaine de fois. Le temps est passé tellement vite que... J'ai toujours respecté ton sens aigu de ce qui est juste, je suis certain que tu seras bientôt un grand magistrat. Je t'aime

**A Anaïs,** mon amour. Tu es une évidence. La vie que nous allons construire sera tellement belle. L'avenir nous réserve tant de beaux moments. Tu es magnifique, brillante et tellement drôle et je t'admire pour tout cela. Merci de m'avoir aidé (oui tout fait) pour le pot de thèse. Je suis certain que ce sera parfait. Je t'aime.

**A ma famille,** l'Histoire nous a dispatché sur l'ensemble du globe. Je pense à vous, souvent.

*A mes co-internes,*

**A Bastien**, BG le bricoleur, probablement le seul médecin capable de construire une maison à mains nues dans toute la France. Merci pour ces discussions lors des pauses café au CLB et nos rires quand elles étaient interrompues par des « Alexandre, la naïveté c'est comme la virginité, un jour il faut la perdre ». Merci d'avoir été là au GHE, nos rires et tes leçons d'ostéo-articulaire étaient un rayon de soleil. Tes connaissances m'ont toujours impressionnées, tu es certainement l'un des meilleurs imageurs que j'ai connus.

**A Jean**, Jeannot, mon gros moche. La première fois qu'on s'est vu, tu m'as donné la plus belle leçon d'échographie « De toute façon, te stresse pas avec l'échographie. Au pire, ils avaient qu'à demander un scan ». Avec toi, je me suis tellement marré. Nos courses pour aller au stand pizza, nos cross-over expérimentaux etc me manquent. Je me souviendrai toujours de cet instant où allongés dans la pelouse du pavillon G, tu me parlais d'Anne que tu fréquentais depuis quelques mois « Je crois que c'est la bonne Alex, je vais lui proposer d'emménager avec moi ». Force est de constater que tu avais vu juste mon Jeannot: c'était la bonne ! « Et ouais, mec », maintenant tu es le plus formidable des papas.

**A Alexandre**, alias galanal, le meilleur identifiant des Hospices, le gars toujours de bonne humeur. Nos deux semestres ensemble ont été géniaux. On a passé 6 mois à bouffer du greffon dont l'un restera mémorable « Mec, c'est la m\*\*\*\*, son index de résistance est à 0.5... » qui fut célèbrement conclu par le « Merci Messieurs. C'est pour ce genre de flux qu'on fait de la chirurgie ».

**A Lise-Prune**, merci pour ces relectures IRM sans lesquelles ce travail n'aurait jamais eu lieu. Merci pour tout ce que tu m'as appris, j'avais encore tellement à apprendre de toi mais l'amour t'a conduit à traverser la Manche. Je te souhaite une très belle route.

**A Louis**, mon Loulou. Ce semestre à H avec toi a certainement été l'un de mes meilleurs et tu m'as fait tellement rire à HEH et en dehors. Tu me manques.

**A Quentin**, Chuchu. Pour toutes ces échos de stéatose... Pour tous ces cafés et sandwiches à se plaindre tous les deux de notre pauvre sort. Tout ça, c'est enfin fini.

**A Grégoire**, mon « phase-socle » préféré. Tu fais honneur à ta région. Je t'apprendrai le respect des aînés quand tu passeras à Neuro.

**A Florian**. Trois semestres ensemble, tu méritais ton paragraphe. Tous ces repas avec toi ont été géniaux (et pas en raison de la nourriture) mais ceux avec Père Castor, que tu imites si bien, nous racontant son externat à Lyon Sud resteront dans mes souvenirs.

**A Marie-Camille**, Marie-Chou que j'espère voir venir comme assistante à Neuro.

**A la Neuro Choc Team**, merci d'avoir rendu ce dernier semestre si agréable. **A Victor** pour nos débats lors de nos cafés/ repas et surtout merci d'avoir échangé la vacation de la 3T pour me permettre d'imprimer cette thèse ; à **Edouard**, le recordman du monde du nombre d'exams dictés, pour les photos de l'Australie/ de Courchevel et le « presbyte » ; à **Marine** et **Bénédict**e pour leur bonne humeur.

**A tous les autres** : Karima, Hedi, Lucie, Meriem...

*A mes amis,*

**A Guillaume,** Voici bientôt 11 ans qu'on se suit. Depuis la P1 et sa SHS aux quizz de l'internat. Tu as toujours été un ami fidèle. Tu m'as probablement sauvé la vie une centaine de fois. Merci pour cette complicité, tu as toujours été d'une aide si précieuse depuis la P1. Merci pour tous ces conseils. PS : je te l'avais dit que le sujet de SHS serait sur l'éthique...

**A Louis,** Je n'avais jamais rencontré quelqu'un partageant autant de centres d'intérêt communs avant toi. L'externat aurait été tellement ennuyeux sans toi et surtout désespérément inculte. Merci pour tous ces déjeuners, toutes ces soirées et toutes ces expos faites ensemble. Tu m'as fait tellement rire : du sweat Mafia K1 Fry aux mythiques « Ici, c'est la France des propriétaires » et autres « C'est quoi l'INR ? ». Le souvenir du père Deverre nous coursant dans la rue quand nous faisons l'école buissonnière pour assister à un vernissage à l'IAC restera gravé dans mon esprit toute ma vie.

**A Jérémie,** Ça a commencé par un restaurant sans prétention et ça a débouché sur une grande amitié. Merci pour tous les verres et les restaurants qui ont suivi. Merci d'avoir été un ami fidèle dans ces moments où ça n'allait pas et merci de m'avoir laissé garer ta voiture sur une aire d'autoroute italienne. Ta gentillesse, ta volonté de perfection et tes blagues sont exemplaires.

**A Camille,** ma Cam. Ça va bientôt faire 10 ans qu'on se connaît. Tu as toujours été une confidente parfaite et une amie sincère. Merci pour ta présence infaillible, pour toutes ces soirées passés ensemble et pour la « Potée des Motards ». Excuse-moi d'être moins disponible ces derniers temps.

**A Anthony et Damien,** On a fait les quatre cents coups tous les trois. Vous formez un couple tellement parfait que je ne pouvais vous dissocier en deux paragraphes. Merci pour toutes ces soirées improbables et désolé de faire mon « jordan » depuis quelques temps. Je pense à vous, souvent.

**A Antoine,** je t'ai connu jeune bizuth. Dix ans après, on est toujours copain. Merci pour tous ces moments ensemble entre les pauses café au Cha et le combo 42, flamenco.

**A Maxime, Carron, Anthime,** merci pour les révisions en Normandie, les kebabs chez Uskudar les soirs de confs, les week-ends à Marseille et tout ce qui ne me vient plus en tête

**A Frédéric,** ça fait tellement curé de t'appeler par ton prénom complet. Merci pour les courses au LRC, pour nos randonnées, pour m'avoir aidé à supporter l'insupportable nabot et toutes tes anecdotes dont celle du viking.

**A Sébastien,** Seb l'inimitable patron du Broc. Merci pour toutes ces discussions, tes conseils avisés sur la gente féminine et les tubes que tu m'as fait connaître « La Bamba Triste ». Tu as laissé un grand vide depuis que tu as quitté Lyon.

**Aux QLF,** merci de m'avoir fait flancher pour la première fois de ma vie :

- **A Lamine,** pour ton maillot de l'Algérie et tout le reste
- **A Olivia,** pour les bruits improbables que tu fais et ton côté trop chou
- **A Mickaël,** pour tes déguisements réussis
- **François-Marie,** pour ta passion du rap et l'animation que tu mettais à Grange-Blanche

**A Matthieu,** pour ses sessions piscine/tennis, la colocation à Paris et tout le reste.

**A Edouard,** pour ton « Salut, je m'appelle Edouard. J'habite à Limoges mais je dis aux filles que je viens de Bordeaux », pour les week-ends à Bordeaux avec toi et tout le reste.

**A Matthieu et Emran,** les deux meilleurs « VP int » de toute l'Histoire...

**A Matteo,** on ne se connaît pas depuis longtemps mais mon petit doigt me dit qu'on va devenir bons copains. Merci pour tes cours d'artériographie cérébrale.

# COMPOSITION DU JURY

## Président du jury

Monsieur le Professeur Christian SCHEIBER

## Membres du jury

Monsieur le Professeur Yves BERTHEZENE  
Monsieur le Professeur Marc JANIER  
Monsieur le Professeur François Ducray

## LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

**ANALYSE COMBINEE DE LA METHYLATION DU PROMOTEUR *MGMT* ET  
L'IRM DE PERFUSION T2\* DANS LA DISTINCTION DES  
PSEUDOPROGRESSIONS ET PROGRESSIONS PRECOCES CHEZ LES  
PATIENTS SUIVIS POUR UN GLIOBLASTOME**

# TABLE DES MATIERES

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION</b>	
	1.1 Le concept de pseudo-progression.....	21
	1.2 Caractéristiques connues de la pseudo-progression.....	21
	1.3 Objectifs de l'étude.....	21
	1.4 Résumé de l'article.....	22
<b>II.</b>	<b>ARTICLE</b>	
	2.1 Introduction.....	23
	2.2 Méthodes.....	24
	2.3 Résultats.....	26
	2.4 Discussion.....	27
	2.5 Tableaux et figures.....	29
<b>III.</b>	<b>DISCUSSION</b>	
	3.1 Combinaison du statut du promoteur <i>MGMT</i> et du rCBV.....	36
	3.2 Intérêt du rK2.....	37
	3.3 Limites.....	37
<b>IV.</b>	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>37</b>
<b>V.</b>	<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>41</b>
<b>VI.</b>	<b>ANNEXE.....</b>	<b>42</b>

## **I - INTRODUCTION**

### **1.1 Le concept de pseudo-progression**

Les glioblastomes (GBM) sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes de l'adulte. Le traitement standard consiste en une résection chirurgicale maximale suivie d'une radiochimiothérapie concomitante par témozolomide. Dans les 6 mois suivant la fin de la radiochimiothérapie, près de 30 % des patients développent de nouvelles lésions ou une majoration de lésions pré-existantes secondaire à l'irradiation. Ce phénomène qui imite une progression tumorale précoce (PP) a été appelée pseudo-progression (Psp). Il serait consécutif à augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique responsable d'une majoration de l'œdème et des prises de contraste. En IRM conventionnelle, la Psp ne peut pas être distinguée de la PP. Le gold-standard est une nouvelle analyse histologique nécessitant une nouvelle chirurgie. Toutefois même à l'échelle histologique, le diagnostic demeure difficile car des plages de radionécrose et des cellules tumorales coexistent sur les pièces opératoires. En cas de suspicion de Psp, il est par conséquent recommander, en pratique clinique, de poursuivre le témozolomide et de conclure à une Psp sur l'IRM de suivi si le bilan d'imagerie s'améliore ou se stabilise et à une PP si l'aggravation se poursuit. A l'heure actuelle, la distinction entre Psp et EP ne peut être faite qu'a posteriori, ce qui a des implications importantes pour le traitement individuel.

### **1.2 Caractéristiques connues de la pseudo-progression**

Par rapport à la Psp, plusieurs caractéristiques sont plus souvent associées à la PP dont une prise de contraste subépendymaire, des valeurs inférieures du coefficient de diffusion apparent (ADC) en diffusion (DWI), un volume sanguin cérébral relatif (rCBV) plus élevé en IRM de perfusion T2\*, une perméabilité capillaire (Ktrans) plus élevée en IRM de perfusion T1 et des rapports choline/N-acétylaspartate supérieurs en spectroscopie protonique. L'imagerie métabolique par tomographie par émission de positrons (TEP) aux acides aminés dont la 11C-méthionine, la 18F-Fluorodopa et la 18F-Fluoro-éthyltyrosine s'est également avérée intéressante. Au niveau moléculaire, la présence d'un promoteur *MGMT* méthylé et d'une mutation de *IDH* sont associés à la Psp.

### **1.3 Objectifs de l'étude**

Malgré ces caractéristiques, aucune méthode n'est actuellement validée pour le diagnostic différentiel et les études suggèrent qu'une combinaison de ces modalités diagnostiques permettrait une distinction de la PP et de la Psp. L'objectif de ce travail étude était d'identifier rétrospectivement les caractéristiques cliniques, radiologiques et moléculaires associées à la PP et à la Psp et de déterminer leur valeur diagnostique, seule ou en combinaison.

## 1.4 Résumé de l'article

### Introduction

Actuellement, aucune modalité diagnostique unique ne permet de faire la distinction entre la progression précoce (PP) et la pseudo-progression (Psp) chez les patients atteints de glioblastome. L'objectif était d'identifier les caractéristiques associées à la PP et à la Psp, et d'analyser leur valeur diagnostique, seule ou en combinaison.

### Matériel et méthodes

Nous avons examiné les caractéristiques cliniques, d'IRM conventionnelle et moléculaires (méthylation du promoteur *MGMT*, mutation *IDH* et amplification de l'*EGFR*) des patients atteints de glioblastome qui ont présenté une PP (n = 59) ou une Psp (n = 24) dans les 6 mois suivant une radiochimiothérapie au témozolomide. Nous avons analysé le volume sanguin cérébral relatif (rCBV) et la perméabilité relative des vaisseaux sanguins sur des cartes K2 (rK2) chez un sous-ensemble de 33 patients en utilisant l'IRM de perfusion T2\*.

### Résultats

Dans l'analyse univariée, la PP était associée à une détérioration neurologique, à des doses plus élevées de dexaméthasone, à l'apparition de nouvelles lésions réhaussées, à une prise de contraste sous-épendymaire, à des valeurs rCBV et rK2 supérieures. La Psp survenait plus tôt après la fin de la radiothérapie et était associée à la mutation R132H de l'*IDH1* et à la méthylation du promoteur. Dans l'analyse multivariée, la méthylation du promoteur *MGMT*, le rCBV et le rK2 étaient associés indépendamment à la PP et à la Psp. Tous les patients présentant un promoteur méthylé de *MGMT* et un rCBV faible (< 1,75) ont été classés dans la catégorie Psp, tandis que tous les patients présentant un promoteur de *MGMT* non méthylé et un rCBV élevé ( $\geq 1,75$ ) ont été classés dans la catégorie PP. Chez les patients présentant des caractéristiques discordantes de méthylation de la *MGMT* et de rCBV, des valeurs plus élevées de rK2 avaient tendance à être associées à la PP.

### Conclusion

L'analyse combinée de la méthylation *MGMT*, du CBV et de la perméabilité vasculaire sur les cartes K2 semble utile pour distinguer PP et Psp. Une étude prospective est justifiée pour confirmer ces résultats.

## II - ARTICLE

### **2.1 Introduction:**

Glioblastomas (GBM) are the most frequent primary brain tumors in adults. Their treatment consists of maximal surgical resection followed by radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide (TMZ) [1]. Within 6 months after concurrent radiochemotherapy completion, up to 30% of patients develop new or worsening MRI contrast-enhancing lesions not resulting from early tumor progression (EP) but from radiation-induced changes [1]. This condition which mimics tumor progression has been termed pseudo-progression (Psp) and seems to be related to a radiation-induced increase of the permeability of the blood-brain barrier causing an increase in edema and contrast uptake [2,3]. Psp cannot reliably be distinguished from EP with conventional MRI [4]. The gold standard to differentiate EP and Psp is frequently considered to be new histological analysis. However, even at the neuropathological level, this distinction can be difficult because in a large proportion of patients with a suspicion of EP or Psp both tumor cells and post-radiation changes are found when a re-surgery is performed [5]. Therefore, the current recommendation in cases of suspected Psp is to continue TMZ and to conclude to a Psp on a follow-up MRI if the contrast-enhancement improves or stabilizes and to an EP if the contrast-enhancement worsens [5]. Thus, at present, the distinction between Psp and EP can only be made retrospectively, which has important implications for individual treatment.

Compared to Psp, several MRI characteristics have been associated with EP including more frequent subependymal contrast enhancement on conventional MRI [6,7], lower values of apparent diffusion coefficient (ADC) on diffusion weighted imaging (DWI) [7–10], higher relative cerebral blood volume (rCBV) on dynamic-susceptibility-contrast MRI (DSC-MRI) [11–15], higher time-dependent leakage constant (K<sub>trans</sub>) on dynamic-contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) [16,17] and higher choline/N-acetylaspartate ratios on MR spectroscopy [18,19]. Metabolic imaging using positron emission tomography (PET) with <sup>11</sup>C-methionine, <sup>18</sup>F-Fluorodopa and <sup>18</sup>F-Fluoroethyltyrosine has also been shown to be of interest in the differential diagnosis of Psp and EP [20,21]. At the molecular level, the presence of a methylated *MGMT* promoter and of an *IDH* mutation, which are associated with increased chemosensitivity, has been shown to be associated with Psp [22–24]. Nevertheless, no single method has been validated for the differential diagnosis of EP or Psp, and it has been suggested that the optimal distinction between these conditions may be best achieved with the combination of several diagnostic modalities [25]. The aim of the present study was therefore to retrospectively identify clinical, radiological, and molecular characteristics associated with EP and Psp and to determine their diagnostic value, alone and in combination.

## 2.2 Methods:

### Patient selection:

Our institutional ethics committee approved this study. Patients were retrospectively identified in the radiological database of our establishment. They were included if they had histological diagnosis of GBM according to WHO 2016, were aged > 18 years-old, received TMZ radiochemotherapy as initial treatment, had radiological and clinical follow-up data available, and a radiological progression within 6 months after concurrent TMZ radiochemotherapy completion. Radiological progression was defined as any increase or new enhancement. Diagnoses of EP and Psp were made consensually by a neuro-oncologist and a radiologist blind to molecular profiles. EP and Psp were diagnosed according to histological analysis or on follow-up MRI in the absence of treatment change. EP was diagnosed if follow-up MRI demonstrated an ongoing contrast-enhancement progression within 6 months after initial MRI worsening and Psp was diagnosed based on follow-up MRI demonstrating contrast-enhancement stability or improvement within 6 months after initial radiological progression in the absence of treatment change.

### Clinical and molecular characteristics:

The presence of a neurological deterioration (defined as the occurrence of any new neurological signs or the worsening of prior neurological signs), Karnofsky Performance Status (KPS), corticosteroid dosage at the time of Psp or EP, and date of death or last follow-up were collected from patients' medical files blinded to the final diagnosis. *MGMT* promoter methylation, *IDH1R132H* mutation and *EGFR* amplification status were collected from patient medical files and assessed as previously described [26]. They were available in 73, 70 and 54 patients, respectively.

### MRI characteristics

MRI were obtained using 1.5T and 3T magnets. All studies included at least pre-contrast T1-weighted, T2-weighted, and fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) images followed by DSC-MRI data when available and post-contrast T1-weighted images. Standard doses of 0.1mmol/kg gadolinium were used for contrast-enhanced images. The same dose of contrast agent was administered for both 1.5T and 3T scans.

DSC-MRI sequences were acquired using a gradient-echo-planar imaging (GE-EPI) technique during the first pass of a bolus of gadolinium contrast agent. The imaging parameters were as follows: time of repetition (TR) 2280 ms, time of emission (TE) 40 ms, flip angle 75°, matrix 212 x 136 mm slice thickness, no gap, 20 slices, field of view 224 mm, fat saturation, EPI factor 55. DSC-MRI were available in 33 patients (26 EP and 7 Psp). MRI demonstrating worsening images were reviewed.

Two radiologists blinded to the final diagnosis identified the following signs on conventional sequences: appearance of a new enhanced lesion; marginal enhancement around the surgical cavity; nodular enhancement; callosal enhancement; subependymal enhancement; meningeal enhancement; necrosis or cystic change; increased T2 peri-tumoral abnormality; decreasing of enhancement intensity; increasing cystic or necrosis change [6].

DSC-MRI were post-processed using Olea Sphere 3.0 software (Olea Medical. La Ciotat, France). Three, fixed-diameter (50-100 mm<sup>2</sup>), regions of interest (ROI) were placed consensually by two radiologists in maximum areas for each CBV map and K2 map on tumor sites as previously described [27,28] and on healthy tissue in corona radiata to determine corrected rCBV and relative K2 (rK2) values. The ROI of maximum value was then selected for further analysis.

### Statistical analysis:

Descriptive analysis was conducted using Fischer's exact test. Logistic regression was applied to determine odds ratio (OR) of each variable in univariate and multivariate analysis. The multivariate model was built based on the analysis of all 33 patients with both DSC-MRI data and *MGMT* promoter methylation status available. For conventional MRI data, inter-rater agreement was determined by calculating Kappa coefficients following Landis and Koch guidelines. For DSC-MRI data, rCBV threshold was set at 1.75 because this is the most commonly accepted [13–15]. Optimal cut-off of rK2 was determined using receiver operation curve (ROC) by maximizing the Youden index. Overall survivals (OS) were determined from the date of the first surgery. They were computed using the Kaplan-Meier method and compared using the Log-rank test.

A diagnostic score combining rCBV  $\geq 1.75$ , rK2 optimal threshold, and *MGMT* promoter status was constructed. Combination score was calculated for each patient with complete data (n= 33). The area under curve (AUC) of rCBV  $\geq 1.75$ , rK2 optimal threshold, *MGMT* promoter status and the combined diagnostic score were computed and compared using the DeLong test. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ . All analyses were conducted using R software (R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.).

### **2.3 Results:**

From January 2005 to July 2016, we retrospectively identified 168 GBM patients who received TMZ radiochemotherapy and for whom radiological follow-up was available (the STARD diagram is shown in Figure 1). Of these patients, 105 (62%) showed radiological progression within 6 months after concurrent TMZ radiochemotherapy completion which corresponded to an EP in 59 patients (35%) and to a Psp in 24 patients (15%). In 22 patients, the distinction between EP and Psp was not possible because of early treatment change and these patients were excluded from further analysis. EP was diagnosed based on histological analysis obtained at the time of resurgery in 4 patients and in 55 patients based on follow-up MRI. Psp was diagnosed based on MRI follow-up in all patients. The median OS was statistically significantly longer ( $p < 0.001$ ) in patients with Psp (39.5 months, 95% CI [36.4; 43.2]) than in those with EP (16.1 months, 95% CI [14.6; 17.3]; Figure 2).

Characteristics of assessable patients and univariate analysis results can be found in Table 1 and in the supplementary Table. In univariate analysis, EP was associated with neurological deterioration (OR= 1.30, 95% CI [1.08; 1.58]), higher dose of dexamethasone (OR= 1.02, 95% CI [1.01; 1.03]), appearance of a new enhanced lesion (OR= 1.32, 95% CI [1.09; 1.60]), subependymal enhancement (OR= 1.29, 95% CI [1.07; 1.56]), higher rCBV (OR= 1.24, 95% CI [1.10; 1.41]), and higher rK2 (OR= 1.01, 95% CI [1.01; 1.02]) values. Psp occurred earlier after radiochemotherapy completion compared to EP (2.02 vs. 3.22 months,  $p = 0.012$ ). Among Psp patients, the radiologic progression occurred within three months after radiochemotherapy completion in 18 out of 24 (75%) patients. Psp was associated with *IDH1* R132H mutation (OR= 2.04, 95% CI [1.08; 3.85]) as well as with the presence of a methylated *MGMT* promoter (OR= 1.59, 95% CI [1.32; 1.92]). Optimal cut-off of rK2 was found at 27. The three characteristics with the highest diagnostic value were an rCBV  $\geq 1.75$  (sensitivity of 92.3% and specificity of 71.4% for the diagnosis of EP) an rK2  $\geq 27$  (sensitivity of 76.9% and specificity of 85.7% for the diagnosis of EP) and a methylated *MGMT* promoter (sensitivity of 100% and specificity of 78% for the diagnosis of Psp).

In multivariate analysis, only a rCBV  $\geq 1.75$  (OR= 1.44, 95% CI [1.16; 1.63],  $p < 0.001$ ), a rK2  $\geq 27$  (OR= 1.25, 95% CI [1.07; 1.46],  $p = 0.006$ ) and a methylated *MGMT* promoter (OR= 1.29 95% CI [1.10; 1.52],  $p = 0.002$ ) were independently associated with EP and Psp. Among the 33 patients in whom these characteristics were available, all 4 patients (12%) with a methylated *MGMT* promoter and a low rCBV ( $< 1.75$ ) were classified as Psp while all 16 patients (48%) with an unmethylated *MGMT* promoter and a high rCBV were classified as EP. In the 13 patients (40%) in whom *MGMT* promoter methylation and rCBV were discordant (i.e. methylated *MGMT* promoter and high rCBV, or unmethylated *MGMT* promoter and low rCBV), 7 out of the 8 patients with a high rK2 ( $\geq 27$ ) had an EP compared to 3 out of the 5 patients with a low rK2 ( $p = 0.5$ ). Classification of these 33 patients with complete data can be found in table 2. Two examples illustrating potential interest of K2 maps can be found in figure 3. As shown in Figure 4, the AUC score of the combined analysis of rCBV, rK2 and *MGMT* promoter methylation (0.94, 95% CI [0.92; 1]) was significantly greater than individual AUC score of rCBV  $\geq 1.75$  (0.82, 95 CI [0.68; 0.86]), *MGMT* promoter methylation alone (0.77, 95% CI [0.67; 0.87]) and rK2  $\geq 27$  (0.74, 95% CI [0.69; 0.80]). The AUC score of the combined analysis of rCBV, rK2 and *MGMT* promoter methylation was also better than the AUC score of the combined analysis of rCBV and *MGMT* promoter methylation status only (0.90, 95% CI [0.76-0.98]).

## **2.4 Discussion**

Despite significant efforts to develop diagnostic tools, there is currently no validated method to distinguish EP from Psp, and the interpretation of MRI within 6 months after radiotherapy completion remains an everyday problem in the treatment of GBM patients. The present study suggests that combining the analysis of *MGMT* methylation with DSC-MRI, two widely available diagnostic methods in the clinical setting, could be helpful and warrants prospective evaluation.

Given that there is no gold standard to distinguish EP from Psp and that only few patients in our series underwent pathological confirmation, we cannot exclude that, based on MRI follow-up alone, we misclassified some patients. However, the much longer OS observed in Psp compared to EP patients, strongly supports that our classification of Psp and EP patients was valid in most cases. In agreement with previous studies we found that EP and Psp were associated with different clinical, radiological, and molecular characteristics (Table 3). EP has been associated with neurological deterioration [29], subependymal contrast-enhancement [6,7], higher rCBV values [11–15], and higher vessel permeability [16,17]. In contrast, Psp was associated with *MGMT* methylation, *IDH* mutation, shorter delay after radiochemotherapy completion and longer OS [22–24].

Although several studies have focused on specific molecular and imaging characteristics, only a few have sought to identify the characteristics associated independently with these conditions [6,30] and, to our knowledge, no study has thoroughly analyzed their clinical, radiological, and molecular characteristics. Herein, based on a complete analysis of EP and Psp characteristics, we found that *MGMT* methylation, rCBV and rK2 had a higher diagnostic value than clinical or conventional MRI characteristics and were independently associated with EP and Psp. The independent diagnostic value of *MGMT* methylation and perfusion imaging parameters is consistent with two previous studies indicating that the predictive value of rCBV varied with *MGMT* methylation [31] and that the combination of *MGMT* methylation with perfusion parameters may improve the diagnostic accuracy for Psp [12]. In the present study, the combination of *MGMT* methylation and rCBV analysis successfully classified patients in whom these characteristics were consistent; all patients with a methylated *MGMT* promoter and low rCBV values were classified as Psp, while all patients with an unmethylated *MGMT* promoter and high rCBV values were classified as EP. However, nearly half of patients had discordant characteristics (*MGMT* methylation and high rCBV, or absence of *MGMT* methylation and low rCBV) and could not be accurately classified. Consistent with these results, in a recent study based on DCE-MRI, 22 out of 23 patients (96%) with a methylated *MGMT* promoter and low normalized CBV values were classified as Psp while all 17 patients (100%) with an unmethylated *MGMT* promoter and high normalized CBV values were classified as EP [12]. In this study, the rate of discordance between *MGMT* methylation and rCBV characteristics was 60% [12] and in this situation, as herein, EP and Psp could not be accurately predicted. These findings suggest that, although combining *MGMT* methylation and rCBV analysis seems promising, additional information is needed to classify patients with discordant status.

To the best of our knowledge, the present study is the first to analyze the diagnostic value of DSC-MRI vessel permeability K2 maps for the distinction between EP and Psp. The reference perfusion MRI technique to assess vessel permeability in brain tumors is DCE-MRI [32]. Unlike DSC-MRI which is based on the first pass of a bolus of contrast media, DCE-MRI relies on the acquisition of serial T1-weighted images before, during, and after injection [33]. The

resulting signal intensity-time curve reflects tissue perfusion, vessel permeability, and interstitial space. From this data, the transfer constant,  $K_{trans}$  can be derived [33]. In brain tumors,  $K_{trans}$  has been shown to confidently reflect vessel permeability and to be an interesting tool to monitor treatment efficacy, namely after radiochemotherapy completion [16,17,32]. However, DCE-MRI image acquisition and post-processing is more complex than DSC-MRI and is therefore not easy to use in routine.  $K_2$  maps have been developed to allow the assessment of vessel permeability using DSC-MRI and  $K_2$  has been shown to correlate with  $K_{trans}$  in gliomas [34]. Herein, consistent with DCE-MRI studies that have reported higher vessel permeability was predictive of EP [16,17] we observed that higher  $rK_2$  predicted EP, although with a lower sensitivity and specificity than  $rCBV$ . Interestingly, we found that  $rK_2$  diagnostic value was independent of  $rCBV$ , suggesting that the assessment of vessel permeability may further improve the diagnostic accuracy DSC-MRI. As suggested in the present study,  $K_2$  maps may be helpful in patients with discordant *MGMT* and  $rCBV$  status given that in these patients we observed that all but one patient with high  $K_2$  values were classified as EP. DSC-MRI has the advantage to be a widely available technique. However, an issue in daily practice is quite a high variability of  $rCBV$  assessment. In order, to limit this issue in the present study,  $rCBV$  measurements were made by two operators on a consensual basis. This strategy however prevented the analysis of inter-rater agreement for  $rCBV$  and  $rK_2$  analysis.

The present study has several limitations. In addition to its retrospective design, the number of patients with an available DSC-MRI was small and therefore the number of patients included in the multivariate analysis was limited. Furthermore, the distribution of Psp and EP patients included in the multivariate analysis was asymmetric. Although, DSC-MRI post-processing was centralized, one cannot exclude that MRI acquisition on 1.5T and 3T magnets may have resulted in bias in the subsequent analysis and radiological analysis included only conventional MRI,  $rCBV$ , and  $rK_2$ .

Furthermore, molecular analysis did not include *TERT* promoter mutation which may modulate the prognostic value of *MGMT* methylation [35]. In line with previous reports, we found *IDH1* R123H mutation to be associated with Psp but these results should be considered with caution as this mutation was only present in two patients, both in the Psp group [22, 23].

Beside these limitations, our study provides evidence that combined analysis of *MGMT* methylation and DSC-MRI may be a promising and simple strategy to better distinguish EP from Psp. A prospective study is warranted to confirm these results.

## 2.5 Figures and Tables

Figure 1: STARD diagram.

STARD diagram reporting flow of participants through the study.

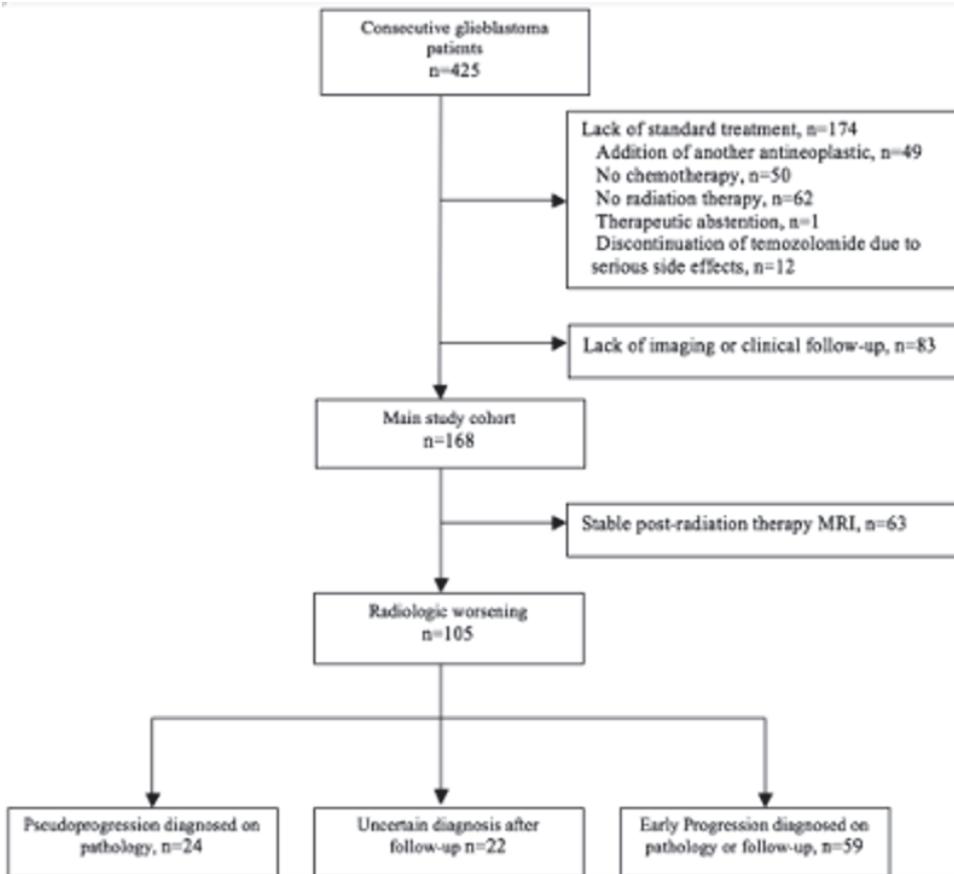


Figure 2: Survival of patients with early progression or pseudoprogression.

Survival of patients with early pseudoprogression are displayed in Kaplan-Meier curves. Survival was significantly longer for patients with pseudoprogression (p-value < 0.001).

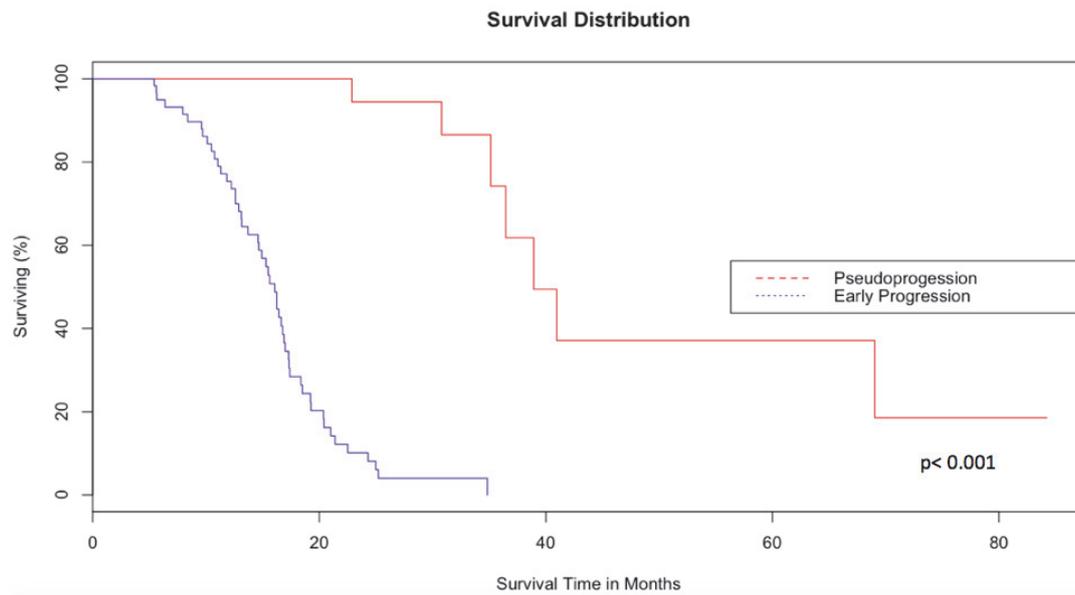


Table 1: Univariate analysis

	Psp	EP	OR [95% CI]	p-value*	Kappa coefficient
<b>Clinical characteristics</b>					
Age (year)	58.83 ± 9.64	54.83 ± 12.43	1.00 [0.99; 1.01]	0.120	
Sex			1.09 [0.89; 1.34]	0.391	
Female	11 (45.83%)	21 (35.59%)			
Male	13 (54.17%)	38 (64.41%)			
Extent of surgery					
Biopsy	10 (41.67%)	27 (45.77%)	1.03 [0.85; 1.26]	0.737	
Subtotal resection	7 (29.16%)	11 (18.64%)	0.88 [0.69; 1.12]	0.297	
Gross total resection	7 (29.16%)	21 (35.59%)	1.06 [0.86; 1.31]	0.580	
Delay after radiochemotherapy completion (months)	2.02 ± 1.74	3.22 ± 2.42	1.21 [1.14; 1.26]	0.012	
Karnofsky Performans status	76.3 ± 9.7	74.1 ± 12.8	0.99 [0.99; 1.02]	0.453	
Doses of dexamethasone (mg/d)	3.9 ± 6.1	6.9 ± 4.8	1.02 [1.01; 1.03]	0.034	
Neurological deterioration	5 (20.83%)	31 (52.54%)	1.30 [1.08; 1.58]	0.008	
<b>Conventional MRI characteristics</b>					
New enhanced lesion	10 (41.67%)	43 (72.88%)	1.32 [1.09; 1.60]	0.007	0.92
Marginal enhancement	13 (54.17%)	29 (49.15%)	0.97 [0.80; 1.19]	0.787	0.97
Nodular enhancement	19 (79.17%)	55 (93.22%)	1.34 [0.99; 1.84]	0.063	0.84
Callosal enhancement	5 (20.83%)	20 (33.89%)	1.14 [0.92; 1.41]	0.245	0.88
Subependymal enhancement	6 (25.00%)	33 (55.93%)	1.29 [1.07; 1.56]	0.010	0.90
Meningeal enhancement	9 (37.50%)	25 (42.37%)	1.04 [0.85; 1.27]	0.687	0.94
Necrosis or cystic change	17 (70.83%)	50 (84.75%)	1.22 [0.96; 1.54]	0.103	0.93
Increased of T2 peri-tumoral abnormality	18 (75.00%)	52 (88.14%)	1.23 [0.94; 1.61]	0.139	0.88
Decrease of enhancement intensity	1 (4.17%)	2 (3.39%)	1.34 [0.54; 3.30]	0.527	0.48
Increasing necrosis or cystic change	14 (58.33%)	43 (72.88%)	1.04 [0.84; 1.29]	0.688	0.65
<b>DSC-MRI characteristics<sup>†</sup></b>					
rCBV ≥ 1.75	2 (28.57%)	24 (92.31%)	1.89 [1.44; 2.48]	< 0.001	
rK2 ≥ 27	1 (14.28%)	20 (76.92%)	1.57 [1.22; 2.03]	< 0.001	
rCBV	1.71 ± 0.47	2.95 ± 0.92	1.24 [1.10; 1.41]	0.002	
rK2	19.26 ± 10.01	37.03 ± 14.53	1.01 [1.01; 1.02]	0.004	
<b>Molecular characteristics<sup>‡</sup></b>					
Methylated <i>MGMT</i> promoter	18 (81.82%)	14 (27.4%)	0.63 [0.52; 0.76]	< 0.001	
<i>IDH1</i> R132H mutation	2 (9.09%)	0 (0.00%)	0.49 [0.26; 0.93]	0.032	
<i>EGFR</i> amplification	8 (36.36%)	17 (54.8%)	0.99 [0.79; 1.25]	0.940	

\* p-value estimated using logistic regression.

Notes. Unless otherwise indicated, continuous data are displayed by their means ± standard deviation and binary data are displayed by count numbers and frequencies (%). *MGMT* promoter methylation, *IDH1*R132H mutation and *EGFR* amplification status were available in 73, 70 and 54 patients, respectively.

Abbreviations: EP= early progression, Psp= pseudoprogression, OR= odds ratio, DSC-MRI= dynamic-susceptibility-contrast MRI, rCBV= relative cerebral blood volume, rK2= relative K2.

Figure 3: Illustrative examples of potential interest of K2 maps in discrimination of early and pseudoprogession.

The top example demonstrates a case of early progression. On post-radiochemotherapy T1-weighted MRI (A2), this 42-year old man presented a nodular enhancement on contact with post-surgical cavity not found on a previous T1-weighted MRI performed before the radiochemotherapy (A1). This nodular enhancement exhibited slight elevation of CBV (A3, arrow) and a sharp increase of K2 (A4, arrowhead). On the follow-up T1-weighted MRI realized eight weeks later (A5), progression was indisputable.

The bottom example illustrates a case of pseudoprogession. On a T1-weighted MRI performed two months after radiochemotherapy completion (B2), this 35-year old woman presented a major worsening of a right frontal enhancement comparatively to pre-radiochemotherapy T1 weighted MRI (B1). CBV map (B3) was difficult to analyze because of the proximity with cortical vessels. There was no obvious increase of K2 (B4). On the follow-up MRI performed 9 weeks later, this right frontal lesion decreased.

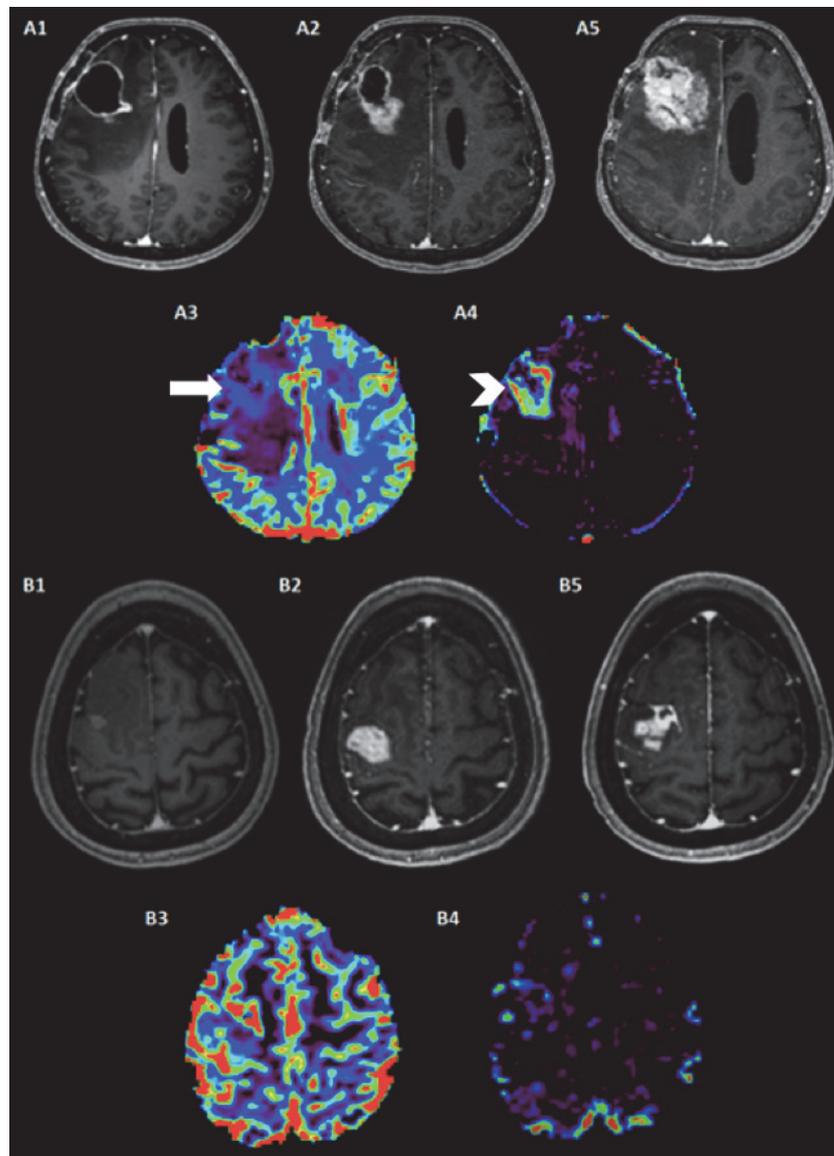
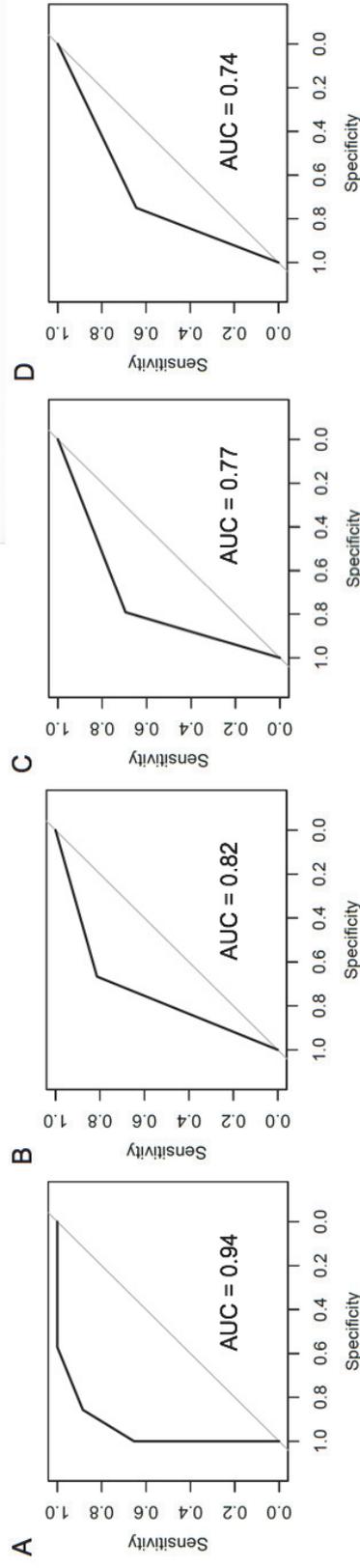


Table 2: Classification of patients with complete data according to their characteristics (rCBV $\geq$  1.75, rK2 $\geq$  27 and *MGMT* promoter methylation).

	Pseudoprogession (n)	Early Progression (n)
<i>MGMT</i> methylated and rCBV < 1.75	4	0
<i>MGMT</i> methylated and rCBV > 1.75    rK2 < 27	2	3
or <i>MGMT</i> unmethylated and rCBV < 1.75    rK2 $\geq$ 27	1	7
<i>MGMT</i> unmethylated and rCBV high	0	16

Abbreviations: ROC: receiving operating characteristics, rCBV: relative Cerebral Blood Volume, rK2: relative K2.

Figure 4. Receiver operating characteristic curve of the combination of  $rCBV \geq 1.75$ ,  $rK2 \geq 27$  and *MGMT* promoter methylation compared to those of  $rCBV \geq 1.75$ ,  $rK2 \geq 27$  and *MGMT* promoter methylation.



A: ROC curve of the combination of  $rCBV > 1.75$ ,  $rK2 > 27$  and *MGMT* promoter methylation.

B: ROC curve of  $rCBV \geq 1.75$ .

C: ROC curve of  $rK2 \geq 27$ .

D: ROC curve of *MGMT* promoter methylation.

Diagonal line = 50% of the area under the receiver operating characteristic curve analyses.

Abbreviations: ROC= receiving operating characteristics,  $rCBV$ = relative Cerebral Blood Volume,  $rK2$ = relative  $K_2$ , AUC= area under curve.

Supplementary data: Performance of all analyzed parameters for the diagnosis of pseudoprogression

	Sensitivity	Specificity	Accuracy	p*
<b>Clinical characteristics</b>				
<b>Neurological deterioration</b>	52.5 [39.1-65.7]	79.2 [57.9-92.9]	60.2% [48.9-70.8]	0.013
<b>Conventional MRI characteristics</b>				
New enhanced lesion	72.9% [59.7-83.6]	58.3% [36.6-77.9]	68.7% [57.6-78.4]	0.007
Marginal enhancement	72.5% [56.1-85.4]	30.2% [17.2-46.1]	50.6% [39.4-61.2]	0.787
Nodular enhancement	93.2% [83.5-98.1]	20.8% [7.1-42.2]	72.3% [61.4-81.2]	0.063
Callosal enhancement	33.9% [22.1-47.4]	79.2% [57.9-92.9]	46.9% [35.9-58.3]	0.245
Subependymal enhancement	55.9% [42.4-68.8]	75.0% [53.3-90.2]	61.5% [50.1-71.9]	0.010
Meningeal enhancement	42.4% [29.6-55.9]	62.5% [40.6-81.2]	48.2% [37.1-59.4]	0.687
Necrosis or cystic change	84.8% [73.0-92.8]	29.1% [12.6-51.1]	68.7% [57.6-78.4]	0.103
Increased of T2 peri-tumoral abnormality	88.1% [77.1-95.1]	25.0% [9.8-46.7]	69.9% [58.8-79.5]	0.139
Decrease of enhancement intensity	1.7% [0.05-9.1]	91.7% [73.0-98.9]	27.7% [18.5-38.6]	0.527
Increasing necrosis or cystic change	72.9% [59.7-83.6]	41.7% [22.1-63.4]	63.9% [52.6-74.1]	0.688
<b>DSC-MRI characteristics</b>				
rCBV $\geq$ 1.75	92.3% [74.9-99.1]	71.4% [29.0-96.3]	82.1% [68.4-86.3]	< 0.001
rK2 $\geq$ 27	76.9% [56.4-91.1]	85.7% [42.1-99.6]	74.2% [69.1-80.3]	< 0.001
<b>Molecular characteristics</b>				
Methylated MGMT promoter	81.8% [59.7-94.8]	72.3% [58.3-84.1]	77.2% [67.5-87.2]	< 0.001
<i>IDH1</i> R132H mutation	9.1 % [1.0-27.7%]	100% [85.8-100%]	8.3% [1.0-27%]	0.096
<i>EGFR</i> amplification	53.1% [34.7-70.9%]	63.6% [40.7-82.8%]	57.4% [43.2-70.8%]	0.940

\* Calculated using a Fischer exact test two-tailed.

### **III – DISCUSSION :**

Malgré les efforts réalisés pour développer des outils diagnostiques, il n'existe actuellement aucune méthode validée pour distinguer la PP de la Psp, et l'interprétation de l'IRM dans les 6 mois suivant la fin de la radiothérapie reste un problème dans le suivi des patients GBM. Notre étude suggère que la combinaison de l'analyse du promoteur *MGMT* et de l'IRM de perfusion T2\*, deux méthodes largement disponibles en milieu clinique, pourrait être utile.

#### **3.1 Combinaison du rCBV et du statut du promoteur *MGMT*:**

En l'absence de gold-standard et d'une faible proportion des patients inclus ayant bénéficié d'une preuve histologique, nous ne pouvons exclure que, sur la base du seul suivi IRM, certains patients aient été mal classés. Néanmoins, la survie globale beaucoup plus longue observée chez les patients classés Psp que chez les patients classés de PP appuie que notre méthodologie ait été valide dans la plupart des cas. En accord avec les études précédentes, nous avons constaté que la PP et la Psp étaient associées à des caractéristiques cliniques, radiologiques et moléculaires différentes. La PP était associée à une détérioration neurologique, à une prise de contraste subépendymaire, à des valeurs rCBV plus élevées et à une perméabilité capillaire accrue. A l'inverse, la Psp était associée à la méthylation du promoteur *MGMT*, à la mutation de l'*IDH*, à un intervalle post-radiochimiothérapie plus court et à une survie globale plus longue.

Bien que plusieurs études se soient concentrées à identifier des caractéristiques moléculaires et d'imagerie spécifiques, peu d'entre elles ont cherché les caractéristiques associées indépendamment à la Psp et à l'EP. A notre connaissance, aucune étude n'a analysé les caractéristiques cliniques, radiologiques et moléculaires de manière combinée. Nos résultats suggèrent que le statut du promoteur *MGMT*, le rCBV et le rK2 avaient les valeurs diagnostiques les plus importantes comparativement aux caractéristiques cliniques et d'IRM conventionnelle. La valeur diagnostique indépendante des paramètres de méthylation *MGMT* et des paramètres d'imagerie de perfusion est conforme à deux études antérieures indiquant que la valeur prédictive du rCBV variait avec la méthylation *MGMT* et que la combinaison du statut du promoteur *MGMT* et des paramètres de perfusion améliorait la précision diagnostique. Dans notre étude, la combinaison du statut du promoteur *MGMT* et du rCBV permettait de classer correctement les patients ayant des caractéristiques concordantes. Tous les patients présentant un promoteur *MGMT* méthylé et de faibles valeurs de rCBV ont été classés dans la catégorie Psp, tandis que tous les patients présentant un promoteur *MGMT* non méthylé et de fortes valeurs de rCBV étaient classés PP. Néanmoins, près de la moitié des patients présentaient des caractéristiques discordantes (promoteur *MGMT* méthylé et rCBV élevé, ou absence de méthylation *MGMT* et rCBV faible) et ne pouvaient être classés avec précision. Similairement, dans une précédente étude récente basée sur l'IRM de perfusion T1, 22 des 23 patients (96 %) ayant un promoteur *MGMT* méthylé et de faibles valeurs des paramètres de perfusion étaient classés dans la catégorie Psp alors que les 17 patients (100 %) ayant un promoteur *MGMT* non méthylé et de fortes valeurs des paramètres de perfusion ont été classés dans la catégorie PP. Dans cette étude, le taux de discordance entre la méthylation *MGMT* et les caractéristiques de perfusion était de 60 % et dans cette situation, comme dans notre étude, le diagnostic ne pouvait pas être prédit avec précision. Ces résultats suggèrent que, bien que la combinaison de la

méthylation *MGMT* et de l'analyse du rCBV soit prometteuse, des informations supplémentaires sont nécessaires pour classer les patients avec un statut discordant.

### 3.2 Intérêt du rK2 :

A notre connaissance, notre étude est la première à analyser la valeur diagnostique des cartes K2 de perméabilité capillaire pour la distinction entre PP et Psp. La technique d'IRM de perfusion de référence pour évaluer la perméabilité des vaisseaux dans les tumeurs cérébrales est l'IRM de perfusion T1. Contrairement à l'IRM de perfusion T2\* qui est basée sur le premier passage d'un bolus de produit de contraste, l'IRM de perfusion T1 repose sur l'acquisition d'images série pondérées T1 avant, pendant et après injection. La courbe d'intensité du signal en fonction temps qui en résulte reflète la perfusion tissulaire et la perméabilité vasculaire. A partir de ces données, la constante de transfert  $K_{trans}$  peut être dérivée. Dans les tumeurs cérébrales, il a été démontré que le  $K_{trans}$  reflète la perméabilité des vaisseaux et est un outil intéressant pour monitorer l'efficacité du traitement, notamment après radiochimiothérapie. Cependant, l'acquisition et le post-traitement des images de la perfusion T1 sont plus complexes que la perfusion T2\* et ne sont donc pas faciles à utiliser en routine. Des cartes K2 ont été développées pour permettre l'évaluation de la perméabilité des vaisseaux à l'aide de l'IRM de perfusion T2\* et il a été démontré que le K2 et le  $K_{trans}$  sont corrélés dans les gliome. Dans notre étude, conformément aux études d'IRM de perfusion T1 qui ont rapporté une perméabilité des vaisseaux plus élevée, nous avons observé qu'une valeur rK2 plus élevée prédisait la PE, bien qu'avec la sensibilité et la spécificité aient été plus faibles que celles du rCBV. Nous avons constaté que la valeur diagnostique de rK2 était indépendante de rCBV, ce qui suggère que l'évaluation de la perméabilité vasculaire pourrait améliorer la précision diagnostique de la perfusion T2\* en association avec le rCBV. Comme le suggère nos résultats, les cartes K2 peuvent s'avérer utiles chez les patients présentant une discordance entre le statut du promoteur *MGMT* et le rCBV. Quasiment tous ces patients à l'exception d'un seul avaient des valeurs de rK2 élevés et étaient classés dans la catégorie PP.

### 3.3 Limites :

Notre étude comporte plusieurs limites. En outre du caractère rétrospectif, le nombre de patients pour lesquels nous disposions d'une IRM de perfusion T2\* était faible et, par conséquent, le nombre de patients inclus dans l'analyse multivariée était limité. Bien que le post-traitement de la perfusion T2\* ait été centralisé, les images ont été obtenues sur des aimants 1.5 et 3T et l'on ne peut pas exclure que ceci ait été responsable d'un biais dans l'analyse des séquences conventionnelles, du rCBV et du rK2.

De plus, l'analyse moléculaire n'a pas inclus la mutation du promoteur TERT qui pourrait moduler la valeur pronostique de la méthylation de la *MGMT*. Conformément aux rapports précédents, nous avons trouvé que la mutation *IDH1* R123H était associée à la Psp, mais ces résultats doivent être considérés avec prudence car cette mutation n'était présente que chez deux patients, tous deux dans le groupe Psp.

Au-delà de ces limites, notre étude suggère que l'analyse combinée du promoteur *MGMT* et des données de perfusion T2\* pourrait constituer une stratégie simple et prometteuse pour mieux distinguer PP et Psp.

#### **IV - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:**

- [1] 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 adults astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 2017; 18:e315-e29.
- [2] Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008; 9(5):453–461.
- [3] Wick W, Chinot OL, Bendszus M, Masson W, Henriksson R, Saran F et al. Evaluation of pseudoprogression rates and tumor progression patterns in a phase III trial of bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncol* 2016; 18(10):1434–1441.
- [4] Van Den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY, Macdonald DR, Chang SM. End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonald’s Criteria. *J Clin Oncol* 2009; 27(18):2905–2908.
- [5] Melguizo-Gavilanes I, Bruner JM, Guha-Thakurta N, Hess KR, Puduvalli VK. Characterization of pseudoprogression in patients with glioblastoma: is histology the gold standard? *J Neurooncol* 2015; 123(1):141–150.
- [6] Young RJ, Gupta A, Shah AD, Graber JJ, Zhang Z, Shi W et al. Potential utility of conventional MRI signs in diagnosing pseudoprogression in glioblastoma. *Neurology* 2007; 76(22):1918–1924.
- [7] Yoo RE, Choi SH, Kim TM, Lee SH, Park CK, Park SH et al. Independent Poor Prognostic Factors for True Progression after Radiation Therapy and Concomitant Temozolomide in Patients with Glioblastoma: Subependymal Enhancement and Low ADC Value. *Am J Neuroradiol* 2015; 36(10):1846–1852.
- [8] Reimer C, Deike K, Graf M, Reimer P, Wiestler B, Omar R et al. Differentiation of pseudoprogression and real progression in glioblastoma using ADC parametric response maps. *PLOS one* 2017; 12(4):e0174620.
- [9] Prager AJ, Martinez N, Beal K, Omuro A, Zhang Z, Young RJ. Diffusion and Perfusion MRI to Differentiate Treatment-Related Changes Including Pseudoprogression from Recurrent Tumors in High-Grade Gliomas with Histopathologic Evidence. *Am J Neuroradiol* 2015; 36(5):877–885.
- [10] Cha J, Kim ST, Kim HJ, Kim YK, Lee JY, Jeon P et al. Differentiation of Tumor Progression from Pseudoprogression in Patients with Posttreatment Glioblastoma Using Multiparametric Histogram Analysis. *Am J Neuroradiol* 2014; 35(7):1309–1317.
- [11] Patel P, Baradaran H, Delgado D, Askin G, Christos P, Tsiouris A et al. MR perfusion-weighted imaging in the evaluation of high-grade gliomas after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncol* 2017; 19(1):118–127.
- [12] Yoon RG, Kim HS, Paik W, Shim WH, Kim SJ, Kim JH. Different diagnostic values of imaging parameters to predict pseudoprogression in glioblastoma subgroups stratified by MGMT promoter methylation. *Eur Radiol* 2017; 27(1):255–266.
- [13] Gahramanov S, Muldoon LL, Varallyay CG, Xin L, Kraemer DF, Fu R et al. Pseudoprogression of glioblastoma after chemo-and radiation therapy: diagnosis by using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced

perfusion MR imaging with ferumoxytol versus gadoteridol and correlation with survival. *Radiology* 2013; 266(3):842–852.

- [14] Hu LS, Eschbacher JM, Heiserman JE, Dueck AC, Shapiro WR, Liu S et al. Reevaluating the imaging definition of tumor progression: perfusion MRI quantifies recurrent glioblastoma tumor fraction, pseudoprogression, and radiation necrosis to predict survival. *Neuro-Oncol* 2012; 14(7):919–930.
- [15] Nasser M, Gahramanov S, Netto JP, Fu R, Muldoon LL, Varallyay C et al. Evaluation of pseudoprogression in patients with glioblastoma multiforme using dynamic magnetic resonance imaging with ferumoxytol calls RANO criteria into question. *Neuro-Oncol* 2014; 16(8):1146–1154.
- [16] Thomas AA, Arevalo-Perez J, Kaley T, Lyo J, Peck KK, Shi W et al. Dynamic contrast enhanced T1 MRI perfusion differentiates pseudoprogression from recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2015; 125(1):183–190.
- [17] Yun TJ, Park CK, Kim TM, Lee SH, Kim JH, Sohn CH et al. Glioblastoma treated with concurrent radiation therapy and temozolomide chemotherapy: differentiation of true progression from pseudoprogression with quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2015; 274(3):830–840.
- [18] Kazda T, Bulik M, Pospisil P, Lakomy R, Smrcka M, Slampa P et al. Advanced MRI increases the diagnostic accuracy of recurrent glioblastoma: Single institution thresholds and validation of MR spectroscopy and diffusion weighted MR imaging. *NeuroImage Clin* 2016; 11:316–321.
- [19] Shim H, Holder CA, Olson JJ. Magnetic resonance spectroscopic imaging in the era of pseudoprogression and pseudoresponse in glioblastoma patient management. *CNS Oncol* 2013; 2(5):393–396.
- [20] Galldiks N, Langen KJ, Pope WB. From the clinician's point of view - What is the status quo of positron emission tomography in patients with brain tumors? *Neuro-Oncol* 2015; 17(11):1434–1444.
- [21] Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G, Hutterer M, Rapp M, Sabel M et al. Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42(5):685–695.
- [22] Li H, Li J, Cheng G, Zhang J, Li X. IDH mutation and MGMT promoter methylation are associated with the pseudoprogression and improved prognosis of glioblastoma multiforme patients who have undergone concurrent and adjuvant temozolomide-based chemoradiotherapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 151:31–36.
- [23] Motegi H, Kamoshima Y, Terasaka S, Kobayashi H, Yamaguchi S, Tanino M et al. IDH1 mutation as a potential novel biomarker for distinguishing pseudoprogression from true progression in patients with glioblastoma treated with temozolomide and radiotherapy. *Brain Tumor Pathol* 2016; 30(2):67–72.
- [24] Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G et al. *MGMT* Promoter Methylation Status Can Predict the Incidence and Outcome of Pseudoprogression After Concomitant Radiochemotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma Patients. *J Clin Oncol* 2008; 26(13):2192–2197
- [25] Hyare H, Thust S, Rees J. Advanced MRI Techniques in the Monitoring of Treatment of Gliomas. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19(3)
- [26] Meyronet D, Esteban-Mader M, Bonnet C, Joly MO, Uro-Coste E, Amiel-Benouaich A et al. Characteristics of H3 K27M-mutant gliomas in adults. *Neuro-Oncol* 2017; 19(8):1127–1134.

- [27] Young RJ, Gupta A, Shah AD, Graber JJ, Chan TA, Zhang Z et al. MRI perfusion in determining pseudoprogression in patients with glioblastoma. *Clin Imaging* 2013; 37(1):41–49.
- [28] Wetzel SG, Cha S, Johnson G, Lee P, Law M Kasow DL et al. Relative Cerebral Blood Volume Measurements in Intracranial Mass Lesions: Interobserver and Intraobserver Reproducibility Study. *Radiology* 2002; 224(3):797–803.
- [29] Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PA et al. Incidence of early pseudoprogression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer* 2008; 113(2):405–410.
- [30] Park HH, Roh TH, Kang SG, Kim EH, Hong CK, Kim SH et al. Pseudoprogression in glioblastoma patients: the impact of extent of resection. *J Neurooncol* 2016; 126(3):559–566.
- [31] Kong DS, Kim ST, Kim EH, Lim DH, Kim WS, Suh YL et al. Diagnostic Dilemma of Pseudoprogression in the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastomas: The Role of Assessing Relative Cerebral Blood Flow Volume and Oxygen-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Promoter Methylation Status. *Am J Neuroradiol* 2011; 32(2):382–387.
- [32] Jackson A, Jayson GC, Li KL, Zhu XP, Checkley DR, Tessier JJ et al. Reproducibility of quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in newly presenting glioma. *Br J Radiol* 2003; 76(903):153–162.
- [33] Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, Enterline D et al. Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions. *Am J Roentgenol* 2013; 200(1):24–34.
- [34] Taoka T, Kawai H, Nakane T, Hori S, Ochi T, Miyasaka Tet al. Application of histogram analysis for the evaluation of vascular permeability in glioma by the K2 parameter obtained with the dynamic susceptibility contrast method: Comparisons with Ktrans obtained with the dynamic contrast enhance method and cerebral blood volume. *Magn Reson Imaging* 2016; 34(7):896–901.
- [35] Arita H, Yamasaki K, Matsushita Y, Nakamura T, Shimokawa A, Takami H et al. A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4(1).

## V – CONCLUSIONS



Nom, prénom du candidat : BANI-SADR Alexandre

## CONCLUSIONS

### Introduction

Actuellement, aucune modalité diagnostique unique ne permet de faire la distinction entre la progression précoce (PP) et la pseudo-progression (Psp) chez les patients atteints de glioblastome. L'objectif était d'identifier les caractéristiques associées à la PP et à la Psp, et d'analyser leur valeur diagnostique, seule ou en combinaison.

### Matériel et méthodes

Nous avons examiné les caractéristiques cliniques, d'IRM conventionnelle et moléculaires (méthylation du promoteur MGMT, mutation IDH et amplification de l'EGFR) des patients atteints de glioblastome qui ont présenté une PP (n = 59) ou une Psp (n = 24) dans les 6 mois suivant une radiochimiothérapie au témozolomide. Nous avons analysé le volume sanguin cérébral relatif (rCBV) et la perméabilité relative des vaisseaux sanguins sur des cartes K2 (rK2) chez un sous-ensemble de 33 patients en utilisant l'IRM de perfusion T2\*.

### Résultats

Dans l'analyse univariée, la PP était associée à une détérioration neurologique, à des doses plus élevées de dexaméthasone, à l'apparition de nouvelles lésions réhaussées, à une prise de contraste sous-épendymaire, à des valeurs rCBV et rK2 supérieures. La Psp survenait plus tôt après la fin de la radiothérapie et était associée à la mutation R132H de l'IDH1 et à la méthylation du promoteur. Dans l'analyse multivariée, la méthylation du promoteur MGMT, le rCBV et le rK2 étaient associés indépendamment à la PP et à la Psp. Tous les patients présentant un promoteur méthylé de MGMT et un rCBV faible (< 1,75) ont été classés dans la catégorie Psp, tandis que tous les patients présentant un promoteur de MGMT non méthylé et un rCBV élevé ( $\geq 1,75$ ) ont été classés dans la catégorie PP. Chez les patients présentant des caractéristiques discordantes de méthylation de la MGMT et de rCBV, des valeurs plus élevées de rK2 avaient tendance à être associées à la PP.

### Conclusion

L'analyse combinée de la méthylation MGMT, de la rCBV et de la perméabilité vasculaire sur les cartes K2 semble utile pour distinguer PP et Psp. Une étude prospective est justifiée pour confirmer ces résultats.

Le Président de jury,  
Nom et Prénom  
Signature

SCHWARTZ Elvira

VU,  
Le Doyen de la Faculté de Médecine  
et de Maieutique Lyon-Sud Charles Mérieux

Professeur Carole BURILLON

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le 22/01/2019

## VI – ANNEXE



Alexandre Pedram BANI SADR <apbanisadr@gmail.com>

---

### Your manuscript REVNEUROL\_2018\_137\_R1 has been accepted

---

**JEAN PHILIPPE AZULAY (Revue Neurologique)** <EvisSupport@elsevier.com>  
Répondre à : jean-philippe.azulay@ap-hm.fr  
À : apbanisadr@gmail.com

21 janvier 2019 à 08:22

Ref: REVNEUROL\_2018\_137\_R1

Title: Combined analysis of MGMT methylation and dynamic-susceptibility-contrast MRI for the distinction between early and pseudo-progression in glioblastoma patients.

Journal: Revue Neurologique

Dear Dr. Bani Sadr,

I am pleased to inform you that your paper has been accepted for publication. My own comments as well as any reviewer comments are appended to the end of this letter.

Your accepted manuscript will now be transferred to our production department. We will create a proof which you will be asked to check. You can read more about this [here](#). Meanwhile, you will be asked to complete a number of online forms required for publication. If we need additional information from you during the production process, we will contact.

Thank you for submitting your work to Revue Neurologique. We hope you consider us again for future submissions.

Kind regards,

JEAN PHILIPPE AZULAY  
Editor-in-Chief  
Revue Neurologique

#### **Comments from the editors and reviewers:**

##### **- Reviewer 1**

- The comments and queries have been considered and clearly answered.

The interests and limits of the study are clear.

I have no further inquiries concerning this interesting manuscript.

##### **- Reviewer 2**

- All my comments have been addressed.

#### **Have questions or need assistance?**

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

---

Copyright © 2018 Elsevier B.V. | [Privacy Policy](#)

Elsevier B.V., Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands, Reg. No. 33156677.

---

**BANI-SADR Alexandre**

L'analyse combinée de la méthylation *MGMT*, du CBV et de la perméabilité vasculaire sur les cartes K2 semble utile pour distinguer progression précoce et pseudoprogression chez les patients suivis pour un glioblastome

**Combined analysis of *MGMT* methylation, rCBV and vessel permeability on K2 maps seems helpful to distinguish early progression from pseudoprogression in glioblastoma patients.**

---

**RESUME:**

**Introduction** Currently, no single diagnostic modality allows the distinction between early progression (EP) and pseudo-progression (Psp) in glioblastoma patients. Herein we aimed to identify the characteristics associated with EP and Psp, and to analyze their diagnostic value alone and in combination.

**Material and Methods:** We reviewed the clinical, conventional MRI, and molecular characteristics (*MGMT* promoter methylation, *IDH* mutation, and *EGFR* amplification) of glioblastoma patients who presented an EP (n= 59) or a Psp (n= 24) within 6 months after temozolomide radiochemotherapy. We analyzed relative cerebral blood volume (rCBV) and relative vessel permeability on K2 maps (rK2) in a subset of 33 patients using dynamic-susceptibility-contrast MRI.

**Results:** In univariate analysis, EP was associated with neurological deterioration, higher doses of dexamethasone, appearance of a new enhanced lesion, subependymal enhancement, higher rCBV and rK2 values. Psp was occurring earlier after radiotherapy completion and was associated with *IDH1* R132H mutation, and *MGMT* methylation. In multivariate analysis, rCBV, rK2, and *MGMT* methylation status were independently associated with EP and Psp. All patients with a methylated *MGMT* promoter and a low rCBV (< 1.75) were classified as Psp while all patients with an unmethylated *MGMT* promoter and a high rCBV ( $\geq$  1.75) were classified as EP. Among patients with discordant *MGMT* methylation and rCBV characteristics, higher rK2 values tended to be associated with EP.

**Conclusion:** Combined analysis of *MGMT* methylation, rCBV and vessel permeability on K2 maps seems helpful to distinguish EP from Psp. A prospective study is warranted to confirm these results.

---

**MOTS-CLES:** Glioblastoma; Radiation injuries; Perfusion magnetic resonance imaging; Chemoradiotherapy; Disease Progression

---

**JURY :**       Président:     Monsieur le Professeur Christian SCHEIBER

                  Membres :     Monsieur le Professeur Yves BERTHEZENE  
                                  Monsieur le Professeur Marc JANIER  
                                  Monsieur le Professeur François DUCRAY

---

**DATE DE SOUTENANCE:** 14 mars 2019

---

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**

22 quai de Bondy, 69005 LYON  
[apbanisadr@gmail.com](mailto:apbanisadr@gmail.com)