



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Valeur diagnostique de la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi chez les patients suivis pour des tumeurs cérébrales : étude rétrospective à propos de 47 patients

Présentée et soutenue publiquement le 30/06/2015 à 14h00
au Pôle Formation
Par Pierre Landy

JURY

Président : Monsieur le Professeur Huglo

Assesseurs : Monsieur le Professeur Pruvo
Monsieur le Docteur Reyns
Monsieur le Docteur Dubois

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Hossein-Foucher

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

^{99m} Tc	Technétium 99m
AA	Acides aminés
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AUC	Area Under Curve
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CBPC	Cancer bronchique à petites cellules
Cho	Choline
Ddp	Différence de potentiel électrique transmembranaire
FWHM	Full width at half maximum
HTIC	Hypertension intracrânienne
IF	Index de fixation
IFS	Index de fixation pathologique / sain
IFR	Index de fixation pathologique / référence
IK	Index de Karnofsky
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCS	Liquide cérébro-spinal
MC	Métastases cérébrales
MDR	Multi Drugs Resistance
NAA	N-acétylaspartate
OMS	Organisation mondiale de la santé
ROI	Region of interest
RTOG	Radiotherapy Oncology Group
rVSCmax	Rapport maximal du volume sanguin cérébral (VSC) de la lésion sur le VSC de la substance blanche présumée saine de l'hémisphère controlatéral.
Se	Sensibilité
SE	Spin écho
SIR	Score index for radiosurgery
SNC	Système nerveux central
Sp	Spécificité
TDM	Tomodensitométrie
TEMP-TDM	Tomographie à émission monophotonique couplée à la tomodensitométrie

TEP-TDM	Tomographie par émission de positon couplée à la tomodensitométrie
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

1. TABLE DES MATIERES

Résumé	1
1 Introduction	2
2 Rappels	4
2.1 Les métastases cérébrales	4
2.1.1 Epidémiologie	4
2.1.2 Clinique	4
2.1.3 Imagerie des métastases cérébrales	5
2.1.4 Facteurs pronostiques	8
2.1.5 Traitements des métastases cérébrales	8
2.2 Les tumeurs gliales	9
2.2.1 Epidémiologie	9
2.2.2 Clinique	10
2.2.3 Approche anatomopathologique des tumeurs gliales : Classification de l'OMS et de Sainte-Anne / Mayo Clinic	10
2.2.4 Facteurs pronostiques	11
2.2.5 Traitement des tumeurs gliales	11
2.3 Suivi post-thérapeutique des lésions primitives et secondaires cérébrales ..	12
2.4 Scintigraphie cérébrale au ^{99m} Tc-sestamibi dans l'exploration des tumeurs cérébrales	13
2.4.1 Pharmacocinétique et utilité en oncologie	13
2.4.2 Biodistribution	14
2.4.3 Dosimétrie	15
3 Matériels et méthodes	17
3.1 But de l'étude et interprétation des images	17
3.2 Population	18
3.3 Protocole scintigraphique	21
3.4 Analyses statistiques	22
4 Résultats	24
4.1 Etude des tumeurs gliales de bas grade	24
4.2 Etude des tumeurs gliales de haut grade	25
4.3 Étude des métastases cérébrales	26
4.4 Détermination des seuils maximisant la sensibilité et la spécificité de la TEMP-TDM au ^{99m} Tc sestamibi	27
5 Discussion	28
5.1 Discussion de nos résultats	28
5.1.1 Patients suivis pour des métastases cérébrales	28
5.1.2 Patients suivis pour des tumeurs gliales de bas grade	29
5.1.3 Patients suivis pour des tumeurs gliales de haut grade	29
5.1.4 Etude des index de fixation	30
5.2 Principales limites de notre étude et revue de la littérature.	31
5.3 Les autres traceurs utilisables en TEMP-TDM et en TEP-TDM (Annexe 13)	34
6 Conclusion	42
Bibliographie	43
Annexes	50

RESUME

Contexte : L'imagerie morphologique n'est pas toujours performante dans le suivi des patients traités pour des tumeurs cérébrales primitives et secondaires. Nous rapportons les résultats d'une étude rétrospective évaluant la valeur diagnostique de la tomoscintigraphie au ^{99m}Tc -sestamibi couplée au scanner chez les patients suivis pour des tumeurs cérébrales primitives et secondaires.

Méthode : 101 TEMP-TDM au ^{99m}Tc sestamibi ont été réalisées chez 47 patients (17 tumeurs gliales de bas grade / 9 tumeurs gliales de haut grade / 17 métastases cérébrales). La TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi est comparée au diagnostic final retenu en réunion de concertation pluridisciplinaire. Deux index de fixation ont été calculés : IF pathologique/sain correspondant au rapport de fixation entre la lésion et une région controlatérale en miroir et l'IF pathologique/référence correspondant au rapport de fixation de la lésion et d'une région saine du parenchyme cérébral à distance.

Résultats : Toutes histologies confondues, 24 examens étaient des vrais positifs et quatre des faux positifs (trois faux positifs correspondant à une colonisation médullaire d'une calcification chez un même patient et une lésion de radionécrose chez un patient suivi pour une métastase cérébrale traitée par radiochirurgie). 62 examens étaient des vrais négatifs et six des faux négatifs (cinq faux négatifs correspondant à cinq récurrences de tumeurs gliales de bas grade et un faux négatif dans le diagnostic initial d'un glioblastome).

La sensibilité et la spécificité de la TEMP-TDM dans les tumeurs de bas grade, de haut grade et les métastases cérébrales sont respectivement de 58,3 % et 100 %, 88,9 % et 88,9 %, 100 % et 88,9 %.

Conclusion : Nos résultats confirment l'utilité de la TEMP-TDM au ^{99m}Tc sestamibi dans le suivi des tumeurs cérébrales primitives notamment de haut grade et dans les métastases cérébrales. Les deux index de fixation sont équivalents dans notre étude.

1 Introduction

Malgré leur rôle important en neuro-oncologie clinique, les méthodes d'imagerie morphologique par tomodensitométrie (T.D.M) ou imagerie par résonance magnétique (I.R.M) n'apportent souvent qu'une réponse incomplète à des questions pratiques aussi importantes que les suivantes : quelle est la nature histologique de la tumeur ? Son grade ? Son pronostic ? Quelle sera sa réponse au traitement institué? La biopsie stéréotaxique permet habituellement d'établir le diagnostic histologique et en particulier celui de la lignée cellulaire tumorale, parfois aussi le grade histopronostique. Cette dernière information est cependant davantage sujette à caution dans la mesure où le prélèvement n'a porté que sur une toute petite fraction du volume tumoral. D'autre part, la biopsie est un geste invasif qui ne peut être répété de nombreuses fois durant le suivi du patient. Enfin, la prolifération tumorale a des caractéristiques biochimiques et métaboliques qui n'ont pas d'expression morphologique. L'imagerie fonctionnelle (tomographie à émission monophotonique couplée à la tomodensitométrie (TEMP-TDM) et tomographie à émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM)) reste la principale méthode permettant de mesurer in vivo, de manière non-invasive et itérative certaines de ces caractéristiques. (1)

Le ^{99m}Tc -sestamibi, traceur technétié bien adapté aux caractéristiques des gamma-caméras, est utilisé dans l'étude de la perfusion myocardique. Il s'accumule également dans les tissus riches en mitochondries comme les tissus néoplasiques. Le tissu cérébral normal ne fixe pas ce traceur, contrairement aux processus tumoraux dont la fixation reflète l'activité métabolique.

Afin d'évaluer la valeur diagnostique de la TEMP-TDM cérébrale au ^{99m}Tc -sestamibi, nous avons réalisé une étude rétrospective sur 47 patients suivis au CHRU de Lille (Unité de neuro-oncologie - hôpital Roger Salengro) pour des tumeurs cérébrales primitives ou secondaires de Décembre 2011 à Octobre 2014. Les patients étaient adressés pour surveillance après traitement à la recherche de récurrence ou caractérisation de lésions cérébrales d'origine indéterminée lors du suivi sous

chimiothérapie en imagerie morphologique (radionécrose versus récurrence ; recherche de processus tumoral sous-jacent à une hémorragie).

2 Rappels

2.1 Les métastases cérébrales

2.1.1 Epidémiologie

Tous les cancers n'ont pas la même capacité de dissémination cérébrale ; Les métastases cérébrales (MC) proviennent, par ordre décroissant de fréquence, des tumeurs bronchiques (40 % à 50 %), du sein (15 % à 25 %), de la peau (mélanomes), (5 % à 20 %), de primitifs inconnus (15 à 20%), de tumeurs rénales (5 à 10%) ou de l'appareil digestif (6 %). (2) (3)

Plusieurs études font état d'une incidence de ces métastases cérébrales (MC) dans la population générale variant de 2,8 à 11,5 pour 100 000 habitants. Ces chiffres sont probablement sous-estimés et des MC sont trouvées à l'autopsie chez environ 10 à 15 % des patients atteints de cancer. Environ 20 % à 40 % des patients atteints d'un cancer systémique vont développer des métastases dans le système nerveux central (SNC) pendant l'évolution de leur maladie. Le nombre croissant des cancers bronchiques, les nouveaux traitements permettant un meilleur contrôle de la maladie et les progrès en neuro-imagerie contribuent vraisemblablement à l'augmentation de la fréquence des MC observées actuellement. (4) (5) (6)

2.1.2 Clinique

La symptomatologie des MC débute brutalement dans la moitié des cas. Le tableau initial se présente sous différentes formes :

- Une crise d'épilepsie en constitue fréquemment le mode de révélation.
- Le patient peut également présenter une symptomatologie pseudo-vasculaire à type de monoparésie ou d'hémiplégie de survenue brutale avec conservation de la vigilance.
- D'autres manifestations peuvent survenir de manière aiguë : des troubles du langage, des paresthésies, une hémianopsie latérale homonyme isolée.

Dans l'autre moitié des cas, le début se fait progressivement avec une symptomatologie à type de céphalées, de déficit moteur, d'altération des fonctions supérieures, d'ataxie, de troubles du langage, visuels ou sensitifs. (7)

2.1.3 Imagerie des métastases cérébrales

La T.D.M et l'I.R.M. cérébrales suffisent le plus souvent à mettre en évidence la présence de MC. L'I.R.M, de loin plus sensible, constitue actuellement l'examen de référence et apporte des informations précieuses sur le nombre de MC, leur taille, leur aspect, leur distribution permettant d'orienter la stratégie thérapeutique et de permettre enfin d'évaluer l'effet thérapeutique. Les techniques d'imagerie métabolique (TEP-TDM, TEMP-TDM, I.R.M de perfusion, spectroscopie, I.R.M de diffusion) peuvent contribuer à conforter le diagnostic préopératoire, à mieux évaluer l'agressivité tumorale et la réponse au traitement. Aucune image n'est spécifique et le diagnostic de certitude reste toujours histologique. (8)

2.1.3.1 I.R.M.de perfusion (figure 1)

Cette méthode utilise les changements du signal en T2 pendant le passage du produit de contraste à travers le système vasculaire cérébral. Le rVSC (rapport du Volume Sanguin Cérébral (VSC) de la lésion sur le VSC de la substance blanche présumée saine de l'hémisphère controlatéral) est un reflet précis de la vascularisation tumorale. L'absence d'angiogenèse suggère l'existence d'une pseudotumeur (nécrose post radique, abcès cérébral). Les valeurs de rVSC supérieures ou égales à 1,5 fois la normale sont typiques de l'existence d'une MC. L'évaluation de l'œdème péri-tumoral permet d'affiner le diagnostic différentiel entre MC unique et gliomes de haut grade : le rVSC péri-tumoral de la MC est inférieur à celui de la substance blanche (en raison d'un œdème vasogénique pur et d'une augmentation de l'eau interstitielle) alors que le rVSC péri-tumoral des gliomes de haut grade lui est supérieur (en raison d'une infiltration tumorale des espaces péri-vasculaires et d'une néovascularisation). Le rVSC d'un méningiome est très élevé, proche de 9 fois la normale en raison d'une

hyper-vascularisation) alors que le rVSC des MC est modérément élevé (proche de 1,8 fois la normale). (7) (8) (9) (10) (11)

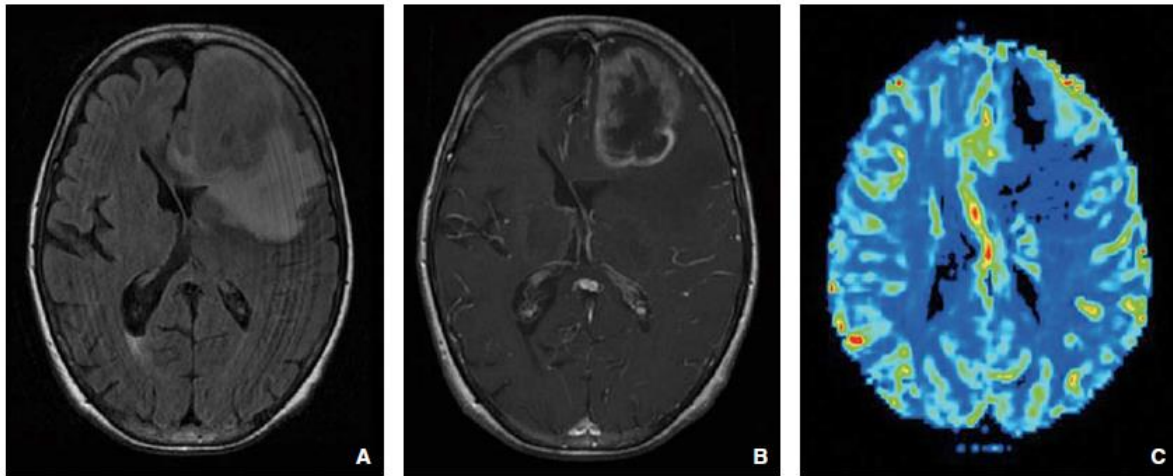


Figure 1 : MC unique explorée en I.R.M. à multi modalité révélatrice d'une néoplasie pulmonaire métastatique (foie, os). A : coupe axiale transverse I.R.M. de l'encéphale en pondération T2 FLAIR montrant un processus intra-axial frontal gauche associée à une plage d'œdème péri lésionnel, avec effet de masse sur les structures médianes. B : coupe axiale à même hauteur, en pondération T1 après injection de produit contraste, mettant en évidence un rehaussement périphérique de la lésion, avec centre en hypo signal d'allure nécrotique. C : cartographie de la perfusion de premier passage à hauteur de la lésion, ne montrant pas de majoration de la perfusion en regard de la lésion, avec au contraire diminution de la perfusion. Pas de majoration du débit sanguin cérébral local. Pas de néoangiogenèse. (Images issues de l'EMC : métastases cérébrales) (8)

2.1.3.2 I.R.M. de diffusion

L'I.R.M. de diffusion conventionnelle permet de détecter les mouvements aléatoires (Browniens) des molécules d'eau dans le parenchyme cérébral, utilisant un coefficient moyen de diffusion locale. L'évaluation semi-quantitative de l'œdème péri tumoral permet en effet de mieux identifier les MC, caractérisée par une diffusion moyenne plus élevée que dans les gliomes. (7)

2.1.3.3 I.R.M spectroscopique (figure2)

Cet examen permet une évaluation semi-quantitative des métabolites présents dans le volume cérébral choisi :

- la choline, marqueur de la synthèse de la membrane cellulaire (cho),
- le lactate, marqueur d'une glycolyse anaérobie,
- le N-acétylaspartate, marqueur de la densité et de la viabilité neuronale (NAA)
- la créatinine, marqueur de l'énergie cellulaire,
- les lipides, marqueur de nécrose et
- le myo-inositol, marqueur de prolifération gliale.

La spectroscopie à multiples voxels permet une évaluation précise des lésions cérébrales, différenciant l'œdème péri tumoral du parenchyme voisin ou controlatéral.

La spectroscopie des MC est caractérisée par une élévation des signaux de Cho, lactate et lipides et une diminution des signaux de NAA et de créatinine. En conséquence, il existe une augmentation des rapports Cho/créatinine et une diminution du rapport NAA/créatinine. L'évaluation péri tumorale aide au diagnostic différentiel entre MC et gliomes de haut grade : le pic de Cho est diminué dans les MC et élevé dans les gliomes malins. (12) (13) (14) (15)

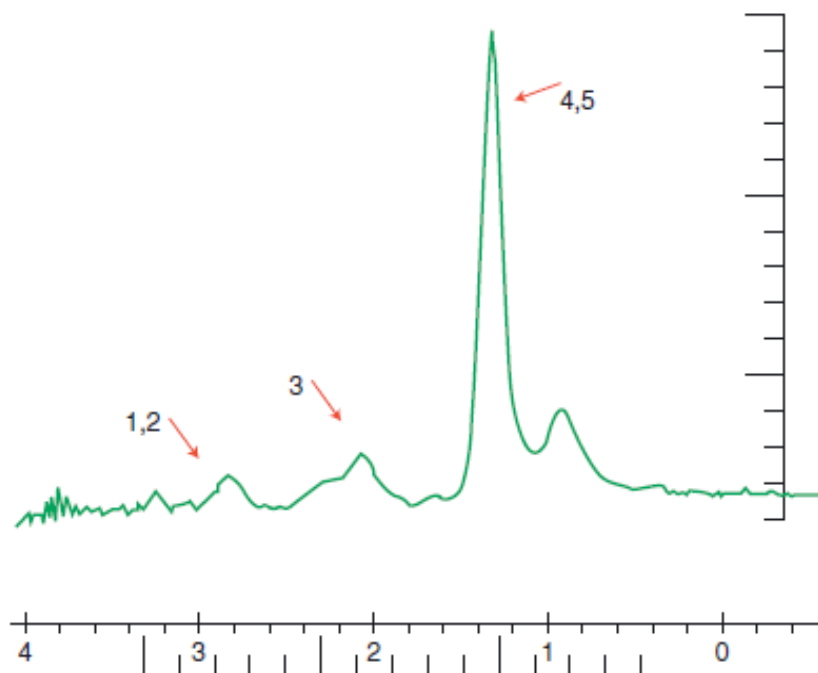


Figure 2 : MC unique et prévalente explorée en I.R.M. à multi modalité révélatrice d'une néoplasie pulmonaire métastatique (foie, os). Séquence de spectroscopie par résonance magnétique à temps d'écho court (35 ms) sur la portion charnue de la lésion. Effondrement des pics de NAA : 3, choline : 1 et créatine : 2. Quantités massives de lipides libres : 4 et lactate : 5. (Image issue de l'EMC : métastases cérébrales) (8)

2.1.4 Facteurs pronostiques

Le RTOG (Radiotherapy Oncology Group) a classé les patients porteurs de MC en trois groupes de manière à estimer leur pronostic après radiothérapie encéphalique en totalité. Cette classification intègre l'index de Karnofsky (IK) (Annexe 1), l'âge, le contrôle de la maladie tumorale systémique et la présence éventuelle de métastases extra-crâniennes. Les patients d'IK ≥ 70 , âge < 65 ans, sans métastases extra-cérébrales et présentant une tumeur primitive contrôlée classé RPA 1 (Recursive Partitioning Analysis) ont une survie médiane de l'ordre de 7,1 mois. En cas de présence d'un facteur de mauvais pronostic (âge ≥ 65 ans et/ou métastases extra-cérébrales et/ou tumeur primitive évolutif) la survie médiane est de l'ordre de 4,2 mois. Le groupe de plus mauvais pronostic est constitué par des patients présentant un IK < 70 . Leur survie médiane est estimée à 2,3 mois. (Annexe 2) (16)

2.1.5 Traitements des métastases cérébrales

Le traitement des MC constitue un véritable défi. L'apparition et la progression des MC sont associées à une morbidité considérable entraînant le décès dans 30 à 50 % des cas. L'évolution naturelle sans traitement est une détérioration clinique neurologique progressive avec une survie médiane de un à deux mois. Sous traitement, la survie médiane reste faible. L'analyse des causes de décès a montré que la majorité des patients traités décède des complications extra neurologiques du cancer et non des conséquences directes des MC. Le traitement des MC est donc essentiellement palliatif. Le but est assurément de prolonger la survie des malades mais surtout d'en préserver au mieux la qualité. Pour les patients éligibles au traitement par radio chirurgie, le SIR (Score Index for Radiosurgery), à partir de 5 facteurs pronostiques majeurs, est attribué au patient. (Annexe 2) (16) (17)

Le traitement des MC repose sur plusieurs modalités :

- Le traitement symptomatique est basé sur la corticothérapie et les antiépileptiques.

- La chirurgie dont la meilleure indication est représentée par les MC uniques et accessibles d'un cancer primitif en rémission complète ou contrôlé chez un patient en bon état général.
- La radiothérapie conventionnelle : traitement standard des MC multiples. Son rôle est essentiellement palliatif.
- La radio chirurgie trouve son intérêt dans les MC de nombre inférieur ou égal à 3 et de taille inférieure à 3 cm. Elle permet en outre les traitements séquentiels de MC asynchrones et des MC d'accès chirurgical difficile. (18) (19) (20)
- La chimiothérapie qui a longtemps été considérée à tort comme inutile dans le traitement des MC représente pourtant l'avantage de pouvoir agir à la fois sur les MC et sur les autres localisations systémiques. La limite majeure de la chimiothérapie est le franchissement de la BHE qui ne permet en théorie que le passage des petites molécules et des produits liposolubles.
- Les thérapies ciblées (inhibiteur de tyrosine kinase, anti-angiogène...)

2.2 Les tumeurs gliales

2.2.1 Epidémiologie

L'incidence des tumeurs intracrâniennes primitives de l'adulte est de 10 pour 100 000 habitants par an (6 000 nouveaux cas par an en France). Par ordre décroissant, il s'agit de méningiomes (40 %), de gliomes tous grades confondus (30 %) et d'adénomes hypophysaires (10 %). Les tumeurs cérébrales malignes représentent un tiers d'entre elles, soit 1 % de l'ensemble des cancers.

Les tumeurs gliales sont pour 90% d'entre-elles d'origine astrocytaire. Plus de 50% de ces tumeurs sont des formes malignes (astrocytomes anaplasiques et glioblastomes). Les astrocytomes bénins représentent 20 à 30 % des gliomes. Les autres tumeurs gliales sont représentées par les oligodendrogliomes (5 à 10 %) et les épendymomes (5 à 10 %). (21)

2.2.2 Clinique

La symptomatologie clinique, révélant une lésion tumorale hémisphérique est non spécifique. On peut d'emblée distinguer la présentation de lésions expansives, se résumant le plus souvent par un déficit neurologique focalisé, une crise d'épilepsie ou un tableau d'hypertension intracrânienne de celle des lésions infiltratives, davantage caractérisées par un dysfonctionnement encéphalique. Les tumeurs d'évolution rapide en taille (tumeurs de grades élevés ou hémorragie intra tumorale) se manifestent plus volontiers par une souffrance neuronale localisée ou diffuse (HTIC). (22)

2.2.3 Approche anatomopathologique des tumeurs gliales :

Classification de l'OMS et de Sainte-Anne / Mayo Clinic

La classification de l'OMS, révisée en 2007 (23), peut être envisagée d'un point de vue strictement anatomopathologique, mais son intérêt pour la prise en charge optimale du patient repose essentiellement sur le grading tumoral. La classification propose une échelle de validité qui permet de prédire le comportement biologique de la tumeur et d'adapter les protocoles thérapeutiques. Elle est une référence internationale utilisée dans les comités de réflexion pluridisciplinaires. La dernière version rend compte des difficultés de cette classification, qui intègre les données de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire. Concernant les tumeurs gliales, la classification Sainte-Anne/Mayo Clinic repose sur un grading histologique et tient compte des données de l'imagerie. (7) (24) (25)

La classification OMS distingue quatre grades histologiques. Cette échelle d'agressivité de la tumeur permet d'adapter la prise en charge thérapeutique et est étroitement corrélée au pronostic du patient. (Annexe 3) (23) (24) (25)

La classification Sainte-Anne/Mayo Clinic proposée par Daumas-Duport s'intéresse aux tumeurs gliales. Elle prend en compte les données de l'anatomopathologie et de l'imagerie. Elle apparaît simplifiée comparativement à la classification OMS et renforce la place des oligodendrogliomes au sein des tumeurs gliales.

Dans les tumeurs oligodendrogiales que ce soit pour les oligodendrogliomes ou les oligoastrocytomes, on distingue le grade A (bénin) et le grade B (malin) définis selon les critères histologiques et radiologique suivants :

- grade A : absence d'hyperplasie endothéliale et absence de prise de contraste
- grade B : présence d'hyperplasie endothéliale et/ou présence d'une prise de contraste.

La médiane de survie des oligodendrogliomes de grade A est de 248 mois alors que celle des oligodendrogliomes de grade B est de 40 mois.

2.2.4 Facteurs pronostiques

Les données anatomopathologiques sont essentielles pour adapter la thérapeutique. Elles constituent l'un des principaux facteurs pronostiques avec l'âge, l'état général du patient, la localisation tumorale, la prise de contraste en TDM ou en IRM, l'extension de la résection chirurgicale, les indices de prolifération et les altérations génétiques. Indépendamment de ces deux derniers facteurs, on estime que la durée moyenne de survie des patients atteints de tumeurs de grade II est supérieure à 5 ans alors qu'elle n'est que de 2 à 3 ans pour les patients souffrant de tumeurs de grade III. Le pronostic des patients atteints d'un glioblastome dépend des possibilités d'exérèse initiale, mais, pour la majorité des patients, l'évolution est rapidement défavorable en 1 an en particulier pour les personnes âgées. Malgré la multiplication des protocoles thérapeutiques, le pronostic des glioblastomes reste sombre. (21)

2.2.5 Traitement des tumeurs gliales

Deux grands principes en fonction du grade histologique:

- Pour les gliomes de bas grade (astrocytomes, oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade II) une chirurgie d'exérèse précoce est recommandée par la plupart des études en cas de tumeur symptomatique, peu infiltrante et limitée (sans risque fonctionnel). Un traitement par radiothérapie complémentaire est plus discuté, son efficacité n'étant pas parfaitement démontrée (pas d'effet sur la survie globale mais

allongement de l'intervalle libre sans progression). (26) (27)

- Pour les gliomes de haut grade : le traitement standard comprend la chirurgie (exérèse chirurgicale large), la radiothérapie conventionnelle et la chimiothérapie. La radiothérapie reste l'élément central du traitement des gliomes malins. L'intérêt de la chimiothérapie, incontestable pour les oligodendrogliomes anaplasiques, est moins clair pour les glioblastomes. En effet, l'efficacité de la chimiothérapie est limitée par la BHE et par une résistance tumorale intrinsèque aux drogues, liée en partie à l'expression des protéines de résistance multi-drogues (RMD) par les cellules tumorales et endothéliales. (Annexe 4 : référentiel neuro-oncologie Midi-Pyrénées) (26) (27)

2.3 Suivi post-thérapeutique des lésions primitives et secondaires cérébrales

La surveillance des patients atteints de tumeurs cérébrales primitives et secondaires inclut non seulement le suivi carcinologique mais aussi la prise en charge des complications thérapeutiques potentielles. La qualité de vie de ces malades est en effet un enjeu majeur compte tenu du pronostic souvent péjoratif de leurs pathologies (IK, échelles de qualité de vie). La surveillance de patients atteints de tumeurs secondaires portera non seulement sur ces localisations cérébrales mais aussi sur l'apparition potentielle de nouvelles localisations métastatiques extra-cérébrales pouvant nécessiter d'autres thérapeutiques. La surveillance doit être régulière et prolongée. Son rythme dépend du grade histologique de la tumeur initiale. Elle est répétée tous les quatre mois pour les grades III et IV et tous les ans pour les tumeurs de grades II.

L'examen d'imagerie de référence pour le diagnostic des tumeurs cérébrales primitives ou secondaires est l'I.R.M. Cependant les résultats des études associant l'imagerie morphologique et l'imagerie fonctionnelle confirment la nécessité d'une évaluation à l'aide de ces deux types d'imagerie en particulier en cas de tumeurs infiltrantes. Dans la surveillance de ces tumeurs, la situation est rendue complexe du

fait des difficultés de différenciation entre récurrence et une modification post-thérapeutique (radionécrose, leucoencéphalopathie post-radique). Les informations sur le métabolisme tumoral obtenues par ces techniques (TEMP-TDM, TEP-TDM et spectroscopie en I.R.M) pourront vraisemblablement améliorer ces problèmes diagnostiques en renseignant sur la localisation des zones tumorales réellement actives. (28) (29) (30) (31) (32)

La surveillance post-chimiothérapie des tumeurs gliales repose sur l'I.R.M. qui va évaluer la réponse thérapeutique en mesurant le volume tumoral selon les critères de Macdonald et plus récemment les critères de la RANO Working Group. (Annexe 5 et 6) (33)

2.4 Scintigraphie cérébrale au ^{99m}Tc -sestamibi dans l'exploration des tumeurs cérébrales

Pour obtenir des informations diagnostiques complémentaires à celles acquises par les techniques d'imagerie conventionnelle, l'imagerie fonctionnelle fournit des informations relatives à l'état métabolique des tumeurs cérébrales. Ces modalités d'imagerie métabolique comprennent la TEMP-TDM et la TEP-TDM. Bien que la TEP-TDM présentant un intérêt de plus en plus grand en neuro imagerie fonctionnelle, la TEMP-TDM offre une alternative crédible avec l'avantage d'un coût moindre et d'une plus grande disponibilité.

2.4.1 Pharmacocinétique et utilité en oncologie

Le ^{99m}Tc -sestamibi, cation lipophile, se distribue de part et d'autre des membranes biologiques de façon passive en fonction de la différence de potentiel électrique transmembranaire (ddp). De part et d'autre de la membrane cellulaire, elle est de l'ordre de 90 mV et tend à concentrer des cations dans la cellule. De part et d'autre de la membrane mitochondriale, elle est plus élevée, de l'ordre de 200 mV et tend à accumuler des cations dans les mitochondries. Ainsi, 95 % du ^{99m}Tc -sestamibi intracellulaire se trouvent dans les mitochondries.

Toutes les cellules épithéliales normales ont une différence de ddp basse donc

une faible captation et rétention du ^{99m}Tc -sestamibi. La différence entre les ddp mitochondriales des cellules épithéliales normales et des cellules cancéreuses est d'au moins 60 mV. La captation du ^{99m}Tc -sestamibi apparaît donc augmentée dans les cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales.

De nombreuses équipes ont étudié sa fixation dans différentes tumeurs : dans les cancers mammaires (caractérisation de lésion mammaire et staging ganglionnaire), pulmonaires (caractérisation de nodule pulmonaire solitaire, staging ganglionnaire, évaluation thérapeutique), thyroïdiens (caractérisation de nodule thyroïdien), dans les lymphomes (diagnostic et évaluation thérapeutique) et de manière plus anecdotique dans les myélomes, les tumeurs du nasopharynx (staging ganglionnaire) et les mélanomes (bilan d'extension initial). (34) (35) (36)

De plus, il semble que la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi puisse permettre une analyse des processus physiopathologiques impliqués dans le développement des tumeurs. Le phénomène de chimiorésistance est dû à la surexpression de P-glycoprotéines codées par une famille de gènes MDR (Multi Drugs Resistance) amplifiés ou surexprimés par les cellules chimiorésistantes. La P-glycoprotéine agit comme une pompe qui entraîne la sortie de la cellule des drogues de façon ATP dépendante. Elle est exprimée sur les membranes cellulaires de nombreuses cellules normales (voie biliaire, pancréas, colon, jéjunum, rein). Elle reconnaît et transporte des composés de petite taille hydrophobes et cationiques. Les cations lipophiles qui ont des caractéristiques communes avec les substrats de la P-glycoprotéine ont été utilisés pour étudier le phénomène de chimiorésistance. Il a été démontré que ces cations avaient un efflux cellulaire augmenté dans les cellules transfectées avec le gène MDR. Il existe donc une relation inverse entre la quantité de P-glycoprotéine dans les membranes cellulaires et la quantité de ^{99m}Tc -sestamibi cellulaire. (37) (36) (38) (39)

2.4.2 Biodistribution

Après reconstitution à l'aide d'une solution injectable de pertechnétate de sodium (^{99m}Tc) se forme le complexe suivant sestamibi de technétium [^{99m}Tc] : [^{99m}Tc - (MIBI)

6] + où MIBI = 2-méthoxy-isobutylisonitrile

Le technétium ^{99m}Tc -sestamibi présent dans le sang diffuse rapidement dans les tissus : 5 minutes après l'injection, 8 % environ de l'activité injectée est encore présente dans le compartiment sanguin. Dans le cadre de la distribution physiologique, une concentration évidente du ^{99m}Tc -sestamibi peut être observée in vivo dans plusieurs organes. En particulier, une fixation normale du traceur est mise en évidence dans les glandes salivaires, la thyroïde, le myocarde (caractéristique permettant l'étude de la perfusion myocardique en imagerie fonctionnelle), le foie, la vésicule biliaire, le gros intestin et l'intestin grêle, les reins, la vessie, les plexus choroïdes et les muscles squelettiques.

La fixation physiologique du traceur au niveau cérébral intéresse le scalp, les plexus choroïdes et la loge hypophysaire. Aucune structure normale du cerveau ne capte le traceur. Une fixation pathologique est observée quand la BHE est rompue par la tumeur métaboliquement active. (40)

2.4.3 Dosimétrie

Le tableau suivant indique la dose absorbée par les principaux organes après administration intraveineuse du traceur. (40) (41)

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (sujet au repos)				
	Chez l'adulte	À 15 ans	À 10 ans	À 5 ans	À 1 an
Surrénales	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Vessie	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Surfaces osseuses	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Cerveau	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Sein	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Vésicule biliaire	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Tube gastro-intestinal :					
Estomac	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Intestin grêle	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Côlon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,15
Gros intestin supérieur	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Gros intestin inférieur	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Cœur	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Reins	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Foie	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (sujet au repos)				
	Chez l'adulte	À 15 ans	À 10 ans	À 5 ans	À 1 an
Poumons	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Muscles	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Esophage	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Ovaires	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Pancréas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Moelle rouge	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Glandes salivaires	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Peau	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Rate	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testicules	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Thymus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Thyroïde	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Utérus	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Organes restants	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

3 Matériels et méthodes

3.1 But de l'étude et interprétation des images

L'objectif principal de notre étude est de déterminer la valeur diagnostique de la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi chez des patients suivis pour des tumeurs cérébrales primitives et secondaires. Les résultats en sont comparés au diagnostic final retenu en réunion de concertation pluridisciplinaire (gold standard).

Notre étude présente deux objectifs secondaires :

- Comparaison des valeurs diagnostiques de la TEMP-TDM au ^{99m}Tc sestamibi à l'I.R.M.
- Détermination des seuils de fixation maximisant la sensibilité et la spécificité de la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi par l'utilisation de deux indices de fixation calculés à partir de régions d'intérêts.

L'interprétation des examens a été réalisée par un médecin expérimenté de notre service. La fixation du radio traceur est d'abord évaluée visuellement, puis de façon semi quantitative. Après avoir choisi la coupe transversale où l'intensité de fixation apparait maximale, une région d'intérêt est déterminée de façon semi-automatique. Une seconde région d'intérêt identique est placée au sein du parenchyme cérébral sain controlatéral. Une région d'intérêt de référence est également dessinée dans une autre région saine du cerveau à distance.

Deux index de fixation (IF) sont calculés permettant une analyse semi-quantitative :

- IF pathologique/sain (IFS) = activité moyenne de la région pathologique/activité moyenne d'une région miroir.
- IF pathologique/référence (IFR) = activité moyenne de la région pathologique/activité moyenne de la zone de référence saine.

3.2 Population

Notre étude rétrospective porte sur 47 patients suivis pour des tumeurs cérébrales primitives et secondaires au CHRU de Lille (unité de neuro-oncologie hôpital Roger Salengro) ayant bénéficié d'une TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi de Décembre 2011 à Octobre 2014. Les patients étaient adressés pour surveillance à la recherche de récurrence après traitement, suivi sous chimiothérapie et caractérisation de lésions cérébrales d'origine indéterminée en imagerie morphologique.

Notre population comprenait 29 patients qui étaient suivis pour des tumeurs gliales (9 femmes, 20 hommes), 17 patients suivis pour des lésions secondaires (9 femmes, 8 hommes) et une patiente prise en charge pour un méningiome qui sera exclue de l'analyse statistique et dont nous reparlerons dans la discussion.

29 patients étaient suivis pour une tumeur gliale à savoir :

- 17 patients suivis pour des tumeurs gliales de grade II,
- 9 patients suivis pour des tumeurs gliales de grade III
- 3 patients suivis pour des tumeurs gliales de grade IV

Ceux-ci ont bénéficié de 79 TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi correspondant à :

- 42 tumeurs de grade II,
- 31 tumeurs de grade III
- 6 tumeurs de grade IV

17 patients étaient suivis pour des lésions secondaires cérébrales à savoir :

- 4 patientes suivies pour des MC d'origine mammaire
- 9 patients suivis pour des MC d'origine pulmonaire
- Une patiente suivie pour une MC d'origine indéterminée (patiente aux antécédents de néoplasie mammaire et ovarienne)
- Un patient suivi pour une MC d'origine rectale

- Un patient suivi pour une MC d'origine pancréatique
- Une patiente suivie pour une MC d'origine ovarienne

Ceux-ci ont bénéficié de 19 TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi pour un total de 22 lésions correspondant à :

- 13 métastases de cancer du poumon (12 CBNPC, 1 CBPC)
- 5 métastases de cancer du sein
- 1 métastase de cancer ovarien
- 1 métastase de cancer du pancréas
- 1 métastase d'origine indéterminée (patiente aux antécédents de néoplasie mammaire et ovarienne)

4 patients ont été exclus de l'analyse statistique dans le sous-groupe métastases du fait de l'absence de Gold Standard.

La majorité des patients était suivie pour des lésions cérébrales primitives et secondaires déjà traitées (chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie). Seulement 2 patients ont bénéficié d'une TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi avant prise en charge thérapeutique. Le premier patient présentait une lésion d'origine indéterminée en I.R.M. et en TEMP-TDM qui s'est avérée après chirurgie être un glioblastome. Le second a bénéficié d'une TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi dans le bilan d'une hémorragie cérébrale afin de rechercher une lésion secondaire sous-jacente chez un patient aux antécédents de néoplasie pulmonaire. Les traitements reçus par les patients sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Caractéristiques	Gliome N = 79		Métastases N = 22		Total N = 101	
	N	%	N	%	N	%
SEXES						
F	26	32.9 %	10	45.5 %	36	35.60 %
H	53	67.1 %	12	54.5 %	65	64.4 %
AGE (Années)						
Médiane (extrêmes)	55	(34-76)	59.5	(45-84)	58	(34-84)
Moyenne (écart-type)	55	(9.8)	60	(8.0)	56	(9.6)
HISTOLOGIE DES TUMEURS GLIALES						
Astrocytome	10	12.7%	-		10	9.9%
astrocytome anaplasique	17	21.5%	-		17	16.8%
Glioblastome	6	7.6%	-		6	5.9%
Oligoastrocytome	12	15,2%	-		12	11.9%
oligoastrocytome anaplasique	6	7.6%	-		6	5.9%
Oligodendrogliome	20	25.4%	-		20	19.8%
oligodendrogliome anaplasique	8	10.1%	-		8	7.9%
GRADE / PRIMITIF						
II	42	53.2%	-		42	41.6%
III	31	39.2%	-		31	30.7%
IV	6	7.6%	-		6	5.9%
Primitif d'origine indéterminée	-		1	4.5%	1	1.0%
Ovaire	-		1	4.5%	1	1.0%
Pancréas	-		1	4.5%	1	1.0%
Poumon	-		13	59.1%	13	12.9%
Rectum	-		1	4.5%	1	1.0%
Sein	-		5	22.7%	5	5.0%

Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus dans notre étude 1^{ère} partie

Caractéristiques	Gliome N = 79		Métastases N = 22		Total N = 101	
	N	%	N	%	N	%
CHIRURGIE						
Non	40	50.6 %	17	77.23 %	57	56.4 %
Oui	39	49.4 %	5	22.7 %	44	43.6 %
<u>Délai chirurgie – TEMP-TDM</u> (mois)	104	(-1 ; 208)	7	(-4 ; 74)	97	(-4 ; 208)
Médiane (extrêmes)	103	(52.6)	25	(33.4)	94	(56.5)
RADIOTHERAPIE (RT)						
Non	2	2.5%	1	4.5%	3	3,0 %
RT Standard	76	96.2%	3	13.6%	79	78.2%
RT standard + Gamma-Knife®	1	1.3%	1	4.5%	2	2.0%
Gamma-Knife ®	0	0.0%	10	45.5%	10	9.9%
CyberKnife ®	0	0.0%	7	31.8%	7	6.9%
<u>Délai chirurgie – TEMP-TDM</u> (mois)	112	(-1 ; 314)	10	(-2 ; 74)	86.50	(-2 ; 314)
Médiane (extrêmes)	119	(73.3)	15	(16.4)	97	(78.2)
CHIMIOThERAPIE (CT)						
Non	32	41.0 %	1	4.8 %	33	33.3 %
Oui	46	59.0 %	20	95.2 %	66	66.7 %
Inconnu	1		1		2	
<u>Délai chirurgie – TEMP-TDM</u> (mois)	22	(-30;185)	42.5	(3 ; 110)	28	(-30;185)
Médiane (extrêmes)	58	(72.6)	47	(32.0)	56	(65.9)

Tableau 2 : Caractéristiques des patients inclus dans notre étude 2^{ème} partie

3.3 Protocole scintigraphique

Le radio traceur est injecté par voie intraveineuse à une activité de 555-740MBq. Les acquisitions TEMP-TDM ont toutes été réalisées, sur une caméra hybride TEMP-TDM de type Symbia T2 ® (SAS Siemens Medical Solutions, Munich, Allemagne)

combinant une gamma caméra (munie de deux collimateurs parallèles basse énergie, haute résolution) et un scanner spiralé à deux barrettes. La fenêtre spectroscopique d'acquisition était centrée sur le pic photoélectrique du ^{99m}Tc (140 keV) et sa largeur de 20 %.

Le protocole d'acquisition TEMP était le suivant : matrice d'acquisition de format 128x128, 64 directions de projection sur 360°, de 20 secondes chacune. Les reconstructions ont été réalisées à l'aide d'un algorithme itératif Ordered Subset Expectation Maximisation (OSEM) incluant la correction de la réponse spatiale du détecteur (Flash 3D). Les paramètres étaient de 5 itérations et de 8 sous-ensembles, avec un post-filtrage utilisant un filtre spatial gaussien 3D de largeur à mi-hauteur égale à 5 mm (coupe seuil à 50% du maximum).

La TDM était réalisée immédiatement après l'acquisition TEMP. Les paramètres d'acquisition étaient les suivants : une matrice d'acquisition au format 512 × 512, une tension 130 kV et un nombre de mAs variant de 20 à 50, un pitch de 1,5 et une épaisseur de coupe de 1,5 mm, le champ de vue des acquisitions englobant l'ensemble du cerveau.

On obtient après reconstruction à l'aide d'un filtre H30 (filtre « mou »), des coupes jointives de 2 mm d'épaisseur.

3.4 Analyses statistiques

Les caractéristiques des patients sont présentées avec les méthodes classiques de la statistique descriptive : fréquences et pourcentages pour les variables catégorielles ; médianes, valeurs extrêmes, moyennes et écart-types pour les variables continues.

La valeur diagnostique de la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi et de l'I.R.M. est étudiée dans les sous-groupes gliomes de bas grade, de haut grade et métastases à l'aide des paramètres suivants : Se, Sp, VPP et VPN. Ces paramètres sont présentés avec leur intervalle de confiance à 95%. Le test de Mc Nemar est utilisé afin de comparer les Se et Sp des 2 types d'imagerie. Les aires sous la courbe ROC (AUC) sont calculées et comparées statistiquement. Les aires sous la courbe ROC (AUC) sont également calculées pour les indices IFS et IFR et comparées statistiquement afin de déterminer le seuil maximisant la sensibilité et la spécificité dans les différents

groupes de population.

Le seuil de significativité est fixé à $p < 0.05$.

Le logiciel utilisé est Stata v13.1 (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP).

4 Résultats

4.1 Etude des tumeurs gliales de bas grade

Notre série comporte 17 patients suivis pour une tumeur gliale de grade II ayant bénéficié de 42 TEMP-TDM ^{99m}Tc-sestamibi :

	TEMP-TDM ^{99m} Tc-sestamibi	I.R.M.
VN	30	29
VP	7	12
FN	5	0
FP	0	1
Se	58.3% (27.7-84.8)	100% (73.5-100)
Sp	100% (88.4-100)	96.7% (82.8-99.9)
VPN	85.7% (69.7-95.2)	100% (88.1-100)
VPP	100% (59-100)	92.3% (64.0-99.8)

Tableau 3 : TEMP-TDM au ^{99m}Tc-sestamibi et tumeurs gliales de bas grade.

La TEMP-TDM au ^{99m}Tc-sestamibi est à l'origine de 5 faux négatifs (FN) contre 0 pour l'I.R.M. et de 0 faux positif (FP) contre 1 en I.R.M.

La Se et l'AUC (area under curve) sont significativement plus élevées en I.R.M. qu'en TEMP-TDM ^{99m}Tc-sestamibi (Se p=0.025 ; Sp = 0.32 ; AUC p = 0.012). (Annexe 8)

Les AUC (IC95%) des IFS et IFR sont respectivement de 0.872 (0.729-1.000) et 0.893 (0.797-0.989). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux types d'IF dans cette population (p= 0.78).

4.2 Etude des tumeurs gliales de haut grade

Notre série comporte 9 patients suivis pour une tumeur gliale de grade III et 3 patients suivis pour des tumeurs gliales de grade IV pour un total de 37 TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi.

11 patients ont bénéficié de la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi et de l'I.R.M. dans le cadre d'une tumeur gliale de haut grade traitée initialement par chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie. 1 patient a bénéficié des deux examens dans le cadre du diagnostic initial d'une lésion post-centrale d'origine indéterminée.

	TEMP-TDM ^{99m}Tc sestamibi	I.R.M.
VN	24	27
VP	8	8
FN	1	0
FP	3	0
Se	88.9% (51.8-99.7)	100% (63.1-100)
Sp	88.9% (70.8-97.6)	100% (87.2-100)
VPN	96% (79.6-99.9)	100% (87.2-100)
VPP	72.7% (39.0-94.0)	100% (63.1-100)

Tableau 4 : TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi et tumeurs gliales de haut grade.

La TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi est à l'origine de 1 FN contre 0 pour l'I.R.M. et de 3 FP contre 0 en I.R.M.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux types d'examens (Se : $p = 0.32$; Sp : $p = 0.08$; AUC : $p = 0.09$). (Annexe 8)

Les AUC des IFS et IFR sont respectivement de 0.842 (0.711-0.973) et 0.803 (0.631-0.976). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux types d'IF dans cette population ($p = 0.45$)

4.3 Étude des métastases cérébrales

Notre série comporte 17 patients suivis pour des MC ayant bénéficié de 18 TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi pour un total de 22 lésions. 4 patients ont été exclus de l'analyse statistique du fait de l'absence de Gold Standard.

	TEMP-TDM ^{99m}Tc -sestamibi	I.R.M.
VN	8	8
VP	9	6
FN	0	3
FP	1	1
Se	100% (66.4-100)	66.7% (29.9-92.5)
Sp	88.9% (51.8-99.7)	88.9% (51.8-99.7)
VPN	100% (63.1-100)	72.7% (39.0-94.0)
VPP	90% (55.5-99.7)	85.7% (42.1-99.6)

Tableau 5 : TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi et métastases cérébrales.

La TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi est à l'origine de 0 FN contre 3 pour l'I.R.M. et de 1 FP contre 1 en I.R.M.

L'AUC est significativement plus élevée en TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi (Se : $p = 0.08$; Sp : $p = 1.00$; AUC : $p=0.046$) (Annexe 9)

Les AUC des IFS et IFR sont respectivement de 0.975 (0.917-1.000) et 0.877 (0.715-1.000). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux types d'IF dans cette population ($p= 0.17$)

4 patients ont été exclus de l'analyse statistique du fait de l'absence de Gold Standard. Ceux-ci décéderont quelques jours après la réalisation de l'examen sans pouvoir prouver de manière formelle l'imputabilité de l'évolution cérébrale. Les IFS pour ces patients étaient de 16,7 ; 6,1 ; 5,1 et 10,3 présumant de processus métaboliquement actifs.

4.4 Détermination des seuils maximisant la sensibilité et la spécificité de la TEMP-TDM au ^{99m}Tc sestamibi.

Pour les gliomes de bas grade, les seuils sont respectivement de 1,7 et 2,2 pour IFS et IFR avec un accord qui apparaît meilleur pour l'IFS à 83.3% contre 76.2% pour l'IFR.

Pour les gliomes de haut grade, les seuils sont respectivement de 2 et 4,2 pour IFS et IFR avec un accord qui apparaît là aussi meilleur pour l'IFS à 82.9% contre 80% pour l'IFR.

Pour les métastases, les seuils maximisant sont respectivement de 4,4 et 5,15 pour l'IFS et l'IFR avec un accord qui apparaît meilleur pour l'IFS à 88.9% contre 83.3% pour l'IFR.

Comme décrit dans les paragraphes précédents, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux types d'IF dans les différentes populations bien que dans le sous-groupe de métastases la tendance semble être en faveur de IFS (p = 0.17).

Le tableau 6 résume ces valeurs en fonction du type tumoral.

	Seuil	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Accord
IF patho /sain						
Gliomes bas grades	>1.7	83.3%	83.3%	66.7%	92.6%	83.3%
Gliomes hauts grades	>2	88.9%	80.8%	61.5%	95.5%	82.9%
Métastases	>4.4	88.9%	88.9%	88.9%	88.9%	88.9%
IF patho / ref						
Gliomes bas grades	>2.2	100%	66.7%	54.6%	100%	76.2%
Gliomes hauts grades	>4.2	88.9%	76.9%	57.1%	95.2%	80.0%
Métastases	>5.15	100%	66.7%	75.0%	100%	83.3%

Tableau 6 : comparaison de 2 index de fixation en fonction du type tumoral.

5 Discussion

5.1 Discussion de nos résultats

5.1.1 Patients suivis pour des métastases cérébrales

Notre étude semble montrer un intérêt de la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi dans le sous-groupe de 17 patients suivis pour des MC ; en effet, celles-ci présentent un pouvoir discriminant un peu supérieur à celui de l'I.R.M. L'AUC est de 0.944 vs 0.778 en I.R.M. ($p=0.046$). Mais il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les Se ($p=0.08$) et Sp ($p=1.00$) des deux examens respectivement à 100 % et 88,9 % pour la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi et de 66,7 % et 88,9 % pour l'I.R.M. L'absence de significativité est vraisemblablement imputable aux faibles effectifs de ce sous-groupe de patients ($n=17$) ; de plus, 4 patients dont les dossiers n'ont pas pu être discutés en RCP du fait de l'évolution rapidement péjorative ont dû être exclus de l'étude. Ceux-ci présentaient cependant des IF élevés préjugant de processus métaboliquement actifs.

Dans ce sous-groupe la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi n'a pas mis en évidence de FN alors qu'il en existait 3 avec l'I.R.M. Les 3 FN de l'I.R.M. correspondaient à des cas de radionécrose.

La TEMP-TDM et l'I.R.M. étaient à l'origine d'un FP correspondant à la même patiente à savoir Mme M. 66 ans suivie pour des MC d'un adénocarcinome mammaire. La TEMP-TDM retrouve une hyperfixation modérée à ce niveau (IFS=3). L'anatomopathologie était en faveur d'une lésion de fibrose, de nécrose et de gliose réactionnelle sans reliquat tumoral évolutif. En utilisant le seuil de fixation (IFS) de 4.4 retrouvé dans notre étude, le patient aurait été classé dans les VN (figure 3).

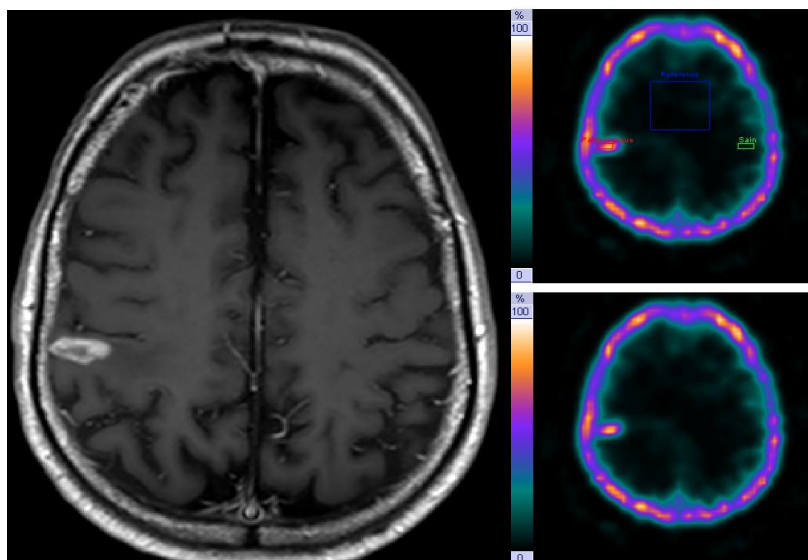


Figure 3 : coupe axiale I.R.M. avec injection de gadolinium et coupes TEMP. Suspicion de récurrence chez une patiente aux antécédents de MC d'un adénocarcinome mammaire. FP de l'I.R.M. et de la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi. Anatomopathologie en faveur d'une lésion de fibrose, de nécrose et de gliose réactionnelle sans reliquat tumoral évolutif.

5.1.2 Patients suivis pour des tumeurs gliales de bas grade

Dans le sous-groupe de 17 patients suivis pour des tumeurs gliales de bas grade, la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi semble montrer peu d'intérêt.

5.1.3 Patients suivis pour des tumeurs gliales de haut grade

Dans le sous-groupe de 12 patients suivis pour des tumeurs gliales de haut grade, la TEMP-TDM n'apporte pas d'informations supplémentaires à celles fournies par l'I.R.M. Bien que la tendance semble montrer une supériorité de l'I.R.M., il faut noter que trois cas de FP ont été imputés à la TEMP-TDM du fait d'une hyperfixation d'une calcification intracérébrale retrouvée sur trois examens réalisés chez un même patient au cours du suivi. Cette hyperfixation était témoin d'une colonisation médullaire de la calcification (figure 4). Ces trois examens ont tout de même été classés en FP alors que le médecin nucléaire entraîné avait conclu à l'absence de récurrence. Notre étude retrouve un FN de la TEMP-TDM qui correspondait à un patient également mal classé par l'I.R.M. initiale. L'anatomopathologie était en faveur d'un glioblastome.

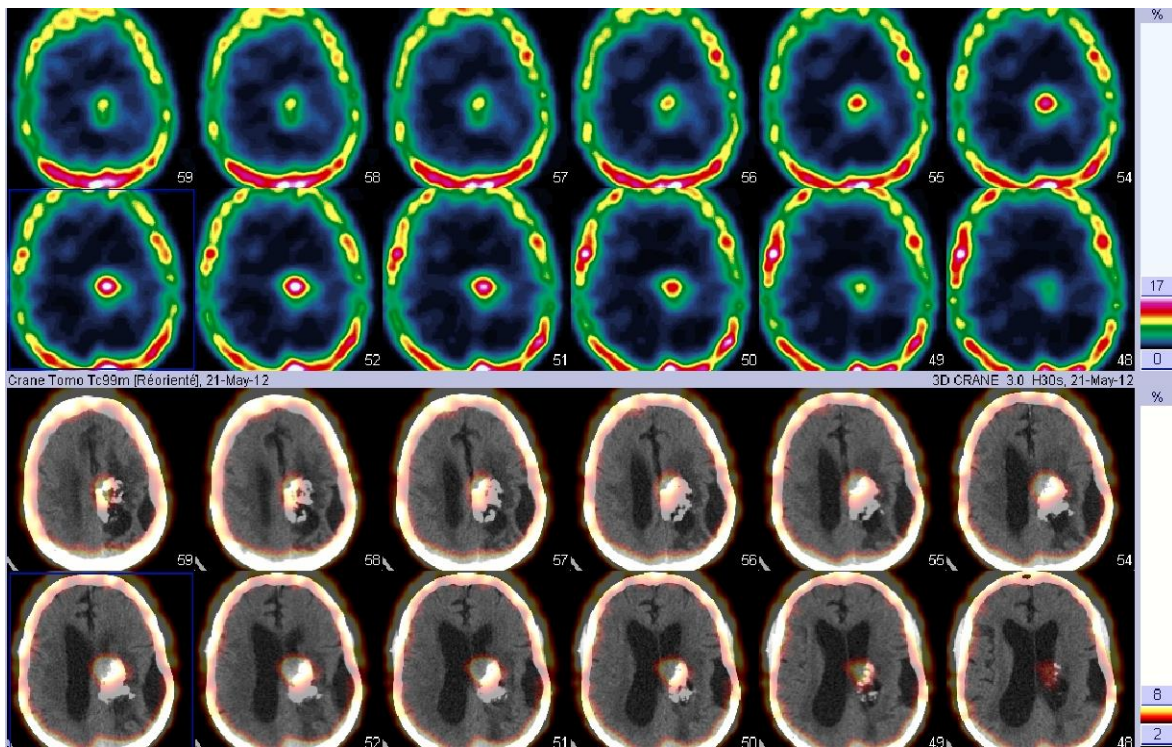


Figure 4 : coupes axiales multiétiquées en TEMP et TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi: patiente suivie pour un oligastrocytome de grade III. Hyperfixation en regard d'une macro calcification siège d'une probable colonisation médullaire.

5.1.4 Etude des index de fixation

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux index de fixation dans les différents sous-groupes étudiés.

On note tout de même une tendance à la supériorité de l'IFS dans le sous-groupe métastases cérébrales où l'AUC est de 0,831 contre 0,714 pour l'IFR ($p=0.17$).

La détermination d'IFS est une méthode simple et reproductible. Toutefois les lésions cérébrales en continuité avec les structures présentant une fixation physiologique intense (plexus choroïde, hypophyse) entraîne une surestimation de ces rapports et donc une diminution de la fiabilité.

L'hétérogénéité de fixation au sein d'une lésion (secondaire à une nécrose locale) peut imposer l'utilisation de plusieurs coupes axiales. Pour éviter la sous-estimation du rapport de fixation, une région d'intérêt plus petite a été tracée (incluant le foyer le plus intense). Pour les lésions situées au contact des structures de la ligne médiane, la zone de miroir de référence a été déplacée pour éviter la sous-estimation du rapport de fixation.

5.2 Principales limites de notre étude et revue de la littérature.

La principale critique de notre étude est qu'elle est rétrospective, mono centrique et sans confirmation histologique systématique ; en effet seulement 4 patients ont bénéficié d'une confirmation histologique (1 chirurgie d'exérèse et 3 biopsies en condition stéréotaxique).

De plus, il existe un biais car les résultats de la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi sont pris en compte lors de la décision thérapeutique et que l'interprétation des examens ne se fait pas en aveugle des autres résultats.

Les limites de la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi proviennent principalement de la pharmacocinétique du ^{99m}Tc -sestamibi au niveau cérébral. Bien qu'il ne traverse pas la BHE normale, il s'accumule de manière physiologique au sein des plexus choroïdes, de l'hypophyse et du scalp. Ces accumulations peuvent entraver la définition précise des ROI (Region of interest) pour les lésions situées de manières adjacentes à ces structures anatomiques même avec l'aide des recalages multi-modalités (TDM/I.R.M.).

La fixation du ^{99m}Tc -sestamibi est dépendante de plusieurs facteurs : la vascularisation tumorale, la rupture de BHE, la densité, la viabilité et l'oxygénation des cellules tumorales ainsi que du potentiel de membrane mitochondriale. Ceci peut expliquer en partie les FN et FP rencontrés dans notre étude.

L'expression du gène MDR (multidrug resistance) par la tumeur n'a pas été prise en compte dans notre étude. Celui-ci peut-être une source de FN. La P-glycoprotéine synthétisée par ce gène entraînerait la sortie du ^{99m}Tc -sestamibi de la cellule et empêcherait donc la rétention du traceur par les cellules tumorales. On peut ici souligner l'intérêt potentiel de la fixation dans les tumeurs en préopératoire pour préjuger de l'efficacité d'une éventuelle chimiothérapie adjuvante. (36) (37)

Selon Tsiriousis et al., l'emplacement de la lésion a aussi son importance notamment pour les lésions infra-tentorielles qui présentent une fixation du traceur plus faible que les lésions à l'étage supra-tentorielle (42). Le ^{99m}Tc -sestamibi a une capacité limitée à pénétrer dans les cellules pour les lésions présentant une absence de rehaussement après injection du produit de contraste sur les techniques radiologiques conventionnels témoins de l'absence de rupture de la BHE. De ce fait, la fixation du radio traceur apparaît limitée dans les lésions de bas grade. (43)

La TEMP-TDM cérébrale au ^{99m}Tc -sestamibi est également limitée par sa faible résolution spatiale justifiant l'étude de tumeurs de dimensions supérieures à 1cm. L'index de fixation est influencé par la taille des lésions, il est sous-estimé en cas de taille inférieure à la moitié du FWHM (largeur à mi-hauteur) du système. La résolution spatiale est limitée à 7 mm dans les situations idéales. Dans la pratique, cette limite atteint généralement des valeurs plus grandes (8 mm à 10 mm), ce qui peut affecter de manière significative la détection des lésions proches de ces dimensions. Celle-ci peut expliquer les FN rencontrés dans le sous-groupe gliome de bas grade de notre étude où les prises de contrastes en I.R.M étaient infracentimétriques.

Les résultats de notre étude apparaissent en accord avec les données de la littérature notamment dans les tumeurs gliales :

Lamy-Lhullier et al. ont évalué l'apport de la TEMP au ^{99m}Tc -sestamibi pour établir le diagnostic différentiel entre récurrence et radionécrose chez 22 patients suivis pour des tumeurs gliales de haut et bas grade. Deux indices étaient calculés entre l'activité de la région fixant anormalement et le plexus choroïde controlatéral (IC) et la région controlatérale en miroir (IM). Les résultats étaient comparés à ceux des biopsies pluri-étagées en condition stéréotaxique et/ou l'évolution clinique à six mois. 12 patients présentaient une fixation anormale du traceur qui correspondait à une récurrence dans 11/12 cas : sur les 10 autres patients, 4 étaient des faux négatifs. La Se était de 73 % et la Sp de 85 %. La VPP était de 91 % et la VPN de 60 %. L'analyse par courbe ROC déterminait les valeurs seuils pour IC > 0,5 et pour IM > 2. Cette étude montrait que la fixation anormale du traceur était un argument formel en faveur de la récurrence tumorale alors qu'au contraire l'absence de fixation ne préjugait en rien de l'absence de récurrence. (44)

Le Jeune et al. ont complété l'étude de Lamy-Lhullier. L'auteure rapporte les résultats de 201 TEMP ^{99m}Tc -sestamibi réalisés chez 81 patients ayant été traités pour des tumeurs gliales. La Se était de 90 %, la Sp de 91,5 % et la précision diagnostique de 90,5 %. Cet examen permettait de diagnostiquer précocement la dégénérescence anaplasique des tumeurs de bas grade. Ce travail a permis aussi d'évaluer la valeur pronostique de cet examen dans le suivi de 14 patients traités par chimiothérapie dont les index de fixation du ^{99m}Tc -sestamibi étaient élevés. 9 patients présentaient un IF stable ou augmentant sous chimiothérapie et avaient une évolution fatale à court terme en moyenne (7 mois). Les cinq

autres patients avaient un IF qui diminuait et bénéficiaient donc d'une efficacité de la chimiothérapie. (45)

Très peu d'études se sont intéressées à la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi chez des patients suivis pour des métastases cérébrales. Shinoura et al. ont évalué l'apport de la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi chez 27 patients suivis pour des MC avant prise en charge chirurgicale. Un indice de fixation était calculé entre la lésion et le parenchyme cérébral sain controlatéral. Les auteurs concluent que la TEMP-TDM permettait une meilleure délimitation du volume tumoral comparativement à l'I.R.M. et qu'une hyperfixation intense du sestamibi était une bonne indication de prise en charge chirurgicale chez des patients suspects de lésions secondaires cérébrales. (46)

La TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi a été étudiée dans d'autres indications :

L'hémorragie est plus fréquente dans les métastases que dans les tumeurs primitives et se rencontre fréquemment dans les mélanomes, les tumeurs germinales, les cancers papillaires de la thyroïde et les carcinomes hépatocellulaires. Malgré les progrès des examens d'imagerie morphologique, il est parfois difficile d'établir le diagnostic d'une hémorragie intracérébrale. Pour Minutoli et al. (47) et Alexiou et al. (48), la tomoscintigraphie cérébrale au ^{99m}Tc -sestamibi peut s'avérer d'une aide précieuse pour déterminer l'origine néoplasique ou non d'un saignement comme en témoigne le cas de Mr G. illustré ci-dessous. (Figure 5)

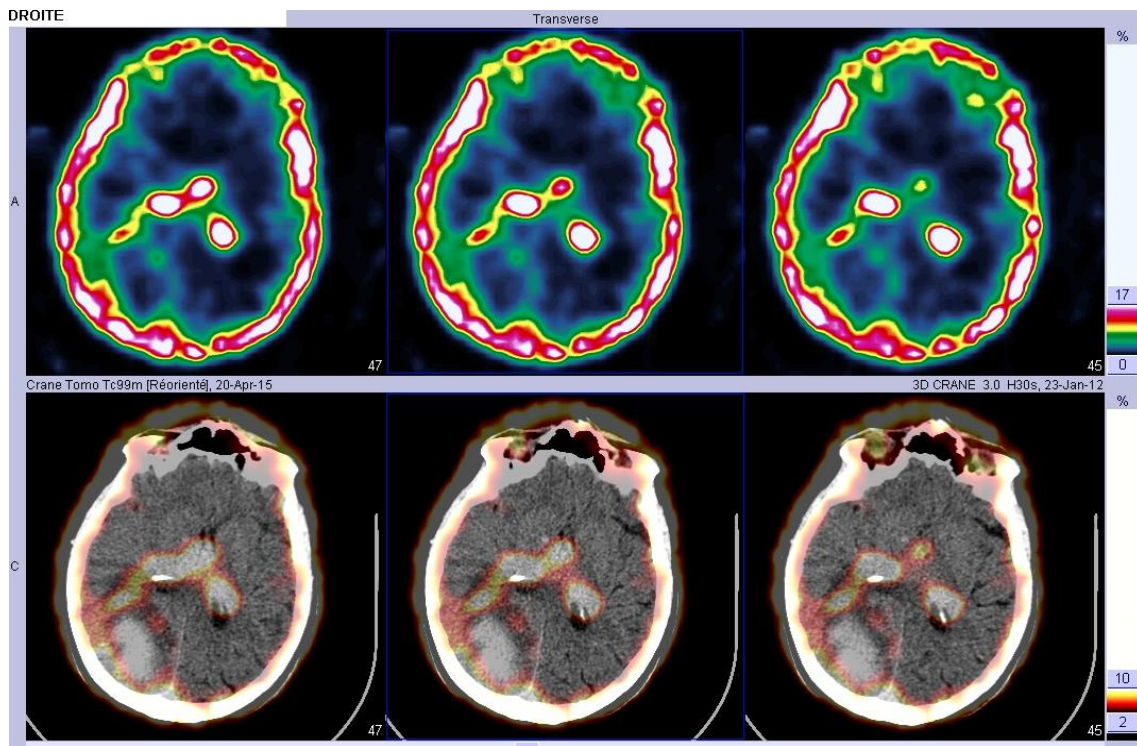


Figure 5 : coupes axiales multiétiquées en TEMP et TEMP-TDM au ^{99m}Tc sestamibi : Patient de 61 ans suivi pour un adénocarcinome pulmonaire pris en charge pour une hémorragie cérébrale. Devant la suspicion d'une lésion secondaire sous-jacente à l'hémorragie cérébrale non objectivée par l'imagerie morphologique, il est décidé de réaliser une TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi qui montre une hyperfixation intense et hétérogène du processus hémorragique témoin d'une lésion secondaire sous-jacente (IF sain/pathologique = 10.3).

Les techniques de médecine nucléaire et notamment la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi, ont également été utilisées pour le diagnostic de méningiome, la détermination du grade tumoral, l'évaluation de la réponse au traitement, les délimitations du volume cible en radiothérapie et la distinction entre les récives et les lésions post-thérapeutiques. (49)

5.3 Les autres traceurs utilisables en TEMP-TDM et en TEP-TDM (Annexe 10)

D'autres traceurs monophotoniques ont été proposés dans les mêmes indications :

- Le ^{201}Tl (thallium ^{201}Tl), analogue du potassium et substrat de la pompe Na/K ATPase, dont la fixation cérébrale témoigne d'une rupture de la BHE et d'un processus métaboliquement actif (34) (50). Le ^{201}Tl a d'abord été étudié dans la prise en charge initiale des tumeurs gliales où plusieurs études ont montré que le taux de fixation tumorale permettait de distinguer les gliomes de bas et de haut grade (50). Le ^{201}Tl thallium a également été comparé à la TEP-TDM ^{11}C -MET et au ^{18}F FDG chez des patients traités initialement pour

des tumeurs gliales, suspects de récurrences. La TEP-TDM au ^{11}C -MET et au ^{18}F FDG apportent de meilleurs résultats pour différencier les récurrences des lésions post-thérapeutiques mais également dans la délimitation du volume tumoral pour la TEP-TDM au ^{11}C -MET (51) (52). La TEMP-TDM au ^{201}Tl a également été utilisée dans le diagnostic différentiel entre récurrence et radionécrose chez des patients traités pour des MC notamment par Gamma-Knife®. Serizawa et al. ont retrouvé une Se de 91 % dans cette indication (53) (54).

- Quelques études portent sur l'utilisation d'un acide-aminé (AA) marqué à l'iode 123 : le L-3-123I-iodo-alpha-méthyl tyrosine (^{123}I MT). La fixation de ce traceur reflète l'augmentation du transport des AA. Le passage de l' ^{123}I MT n'est pas influencé par la perméabilité de la BHE. La TEMP ^{123}I MT a principalement été étudiée pour le diagnostic de récurrence chez des patients traités pour des lésions gliales de bas et haut grade avec une Se de 100 % pour les grades IV, 92 % pour les grades III et 84 % pour les grades II (55). La TEMP ^{123}I MT a également été étudiée dans le diagnostic initial des lésions cérébrales non gliales avec une Se de 81% (56). Bien qu'intéressante, la TEMP ^{123}I MT a été abandonnée, de par son coût, ses propriétés physiques moins favorables que le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et l'apparition en routine clinique des analogues des AA en TEP-TDM.

- La $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -méthionine, analogue des acides aminés dont la fixation cérébrale, indépendante de la rupture de la BHE, reflète la synthèse protéique qui est augmentée dans le tissu tumoral. (35)

- Le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glucoheptonate, analogue du glucose, transporté par GLUT-1, est le reflet du métabolisme glucidique, qui est principalement augmenté dans les tumeurs cérébrales de haut grade. (57)

Des traceurs TEP ont également été proposés (tableau 7) :

Indications	TRACEURS TEP						
	¹⁸ FDG	¹¹ CMET	¹⁸ FET	¹⁸ FDOPA	¹⁸ FLT	¹⁸ FCH	¹⁸ FMISO
Grading initial	non	++	++	++	non	non	non
Pronostic, survie	+++	++	++	++	+ (haut grade)	non	++
Récidive, Radionécrose	+/- haut grade	++	++	++	+ (haut grade)	+	non
Efficacité sous traitement	+/- haut grade	++	++	++	+	+	++ (monitoring traitement antiangiogénique)
Pré-planning de radiothérapie	non	++	++	++	Pas d'étude	non	++

Tableau 7 : Principaux traceurs TEP disponibles et leur intérêt dans les principales indications en neuro-oncologie.

- Le ¹⁸FDG : L'imagerie des tumeurs cérébrales a été la première application oncologique de la TEP-TDM au ¹⁸FDG. La fixation du ¹⁸FDG dans les tumeurs de bas grade est habituellement similaire à la fixation de la substance blanche et la fixation des tumeurs de haut grade est généralement inférieure ou égale à la fixation de la substance grise. La TEP-TDM au ¹⁸FDG peut présenter un intérêt dans la prise en charge initiale des tumeurs gliales (58). Plusieurs études ont montré une corrélation positive entre le grade tumoral et l'activité glycolytique de la tumeur. Padma et al. ont aussi montré que l'index de fixation (pathologique / parenchyme cérébral sain controlatéral) était corrélé à la survie. (59)

Même s'il est parfois possible de visualiser des MC connues, voire d'en mettre en évidence, la TEP-TDM au ¹⁸FDG n'est pas un examen adapté à leur détection lors de la stadification ou de la restadification d'un cancer extra cérébral en raison de la fixation physiologique du ¹⁸FDG au niveau cérébral.

Des équipes ont essayé de réaliser des TEP-TDM au ¹⁸FDG double phase pour s'affranchir de l'hypermétabolisme physiologique du ruban cortical, mais celles-ci n'ont pas montré d'intérêt dans la détermination du grading tumoral. (60) (61)

Bien que l'I.R.M soit le gold-standard dans le diagnostic et le suivi des patients pris en charge pour des tumeurs cérébrales, la combinaison de la TEP-TDM au ¹⁸FDG avec l'I.R.M permet d'améliorer de manière significative le diagnostic différentiel entre récurrence et

radionécrose. (58) (62) (63) (64) (65) (66)

- Les analogues des acides aminés (^{11}C -MET, ^{18}F DOPA, ^{18}F FET) : Leur captation est le reflet de la synthèse du transporteur de type L des AA qui est surexprimé dans les processus tumoraux. L'AA le plus souvent utilisé est la méthionine marquée au ^{11}C , accessible uniquement pour les centres qui possèdent un cyclotron.

Cet AA a été utilisé depuis plusieurs années pour détecter le tissu néoplasique cérébral en TEP-TDM et est considéré comme le radiopharmaceutique de référence. De nombreuses tumeurs cérébrales surexpriment les transporteurs des AA ; elles se traduisent donc par un foyer hyperactif sur un fond très peu actif. La ^{11}C -MET est fixée par les gliomes quel qu'en soit le grade avec une sensibilité de 98 % .La TEP-TDM ^{11}C -MET est adaptée au diagnostic différentiel entre les gliomes de haut grade et bas grade (67). Elle permet le suivi thérapeutique des gliomes de bas grade, et apparaît dans cette indication supérieure à la TEP-TDM au ^{18}F FDG et aux techniques d'imagerie conventionnelle. Il en est de même pour la délimitation du volume tumoral.

La fixation du traceur se fait non seulement dans la portion solide de la tumeur mais aussi dans les zones infiltratives. L'intégration de la TEP-TDM ^{11}C -MET dans le planning de la radiothérapie stéréotaxique aide à la définition du volume cible (68). La TEP-TDM ^{11}C -MET apparaît également supérieure à la TEP-TDM au ^{18}F FDG pour guider les biopsies en conditions stéréotaxiques (69).

La TEP-TDM ^{11}C -MET a été utilisée pour différencier les récurrences et les modifications post-thérapeutiques chez les patients pris en charge pour des MC (70) ou des gliomes de haut et bas grade (71) .Elle semble supérieure à la TEP-TDM au ^{18}F FDG dans cette indication et plus particulièrement dans le suivi thérapeutique des gliomes de bas grade.

La TEP-TDM ^{11}C -MET avait également été étudiée dans le suivi sous chimiothérapie. 15 patients ont bénéficié d'une TEP-TDM ^{11}C -MET avant traitement, après trois et six cycles de chimiothérapie. Une diminution de l'intensité de fixation de la ^{11}C -MET pendant la chimiothérapie est un facteur pronostique de l'évolution : la médiane de temps sans progression est significativement corrélée avec la diminution du taux de fixation (23 vs 3,5 mois). (72)

Du fait de la demi-vie courte du ^{11}C , des analogues des acides aminés marqués au fluor 18 ont été développés, représentés par la ^{18}FET et la $^{18}\text{FDOPA}$ qui présentent une captation tumorale similaire à la $^{11}\text{C-MET}$ (73).

L'intérêt de la TEP-TDM ^{18}FET dans la détermination du grading tumoral est controversé : la différence de fixation entre les gliomes de bas et haut grade n'est retrouvée que sur les images précoces (0-10 min) alors que la différence de fixation n'est pas retrouvée sur les acquisitions tardives. (74)

La valeur diagnostique de la TEP-TDM ^{18}FET a été évaluée chez des patients suspects de récurrence pour le diagnostic différentiel entre MC récurrentes et radionécrose avec une Se allant jusqu'à 95 % et une Sp de 91 % (75). Elle a également été étudiée chez des patients suspects de récurrence suivis pour des lésions gliales de haut et bas grade traitées. Dans une étude portant sur 42 patients, la ^{18}FET a permis de distinguer une récurrence d'un remaniement post-thérapeutique dans 100 % des cas (76)

La TEP-TDM ^{18}FET en association avec l'I.R.M présente un intérêt dans le ciblage des biopsies et améliore la distinction entre tissu tumoral et tissu péri lésionnel. Dans une étude de Pauleit et al., l'I.R.M. seule présentait une Se de 96 % et une Sp de 53 % alors que l'I.R.M. combinée à la TEP-TDM ^{18}FET a permis d'atteindre une Se de 93 % et une Sp de 94 %.(77) (78) (figure 6)

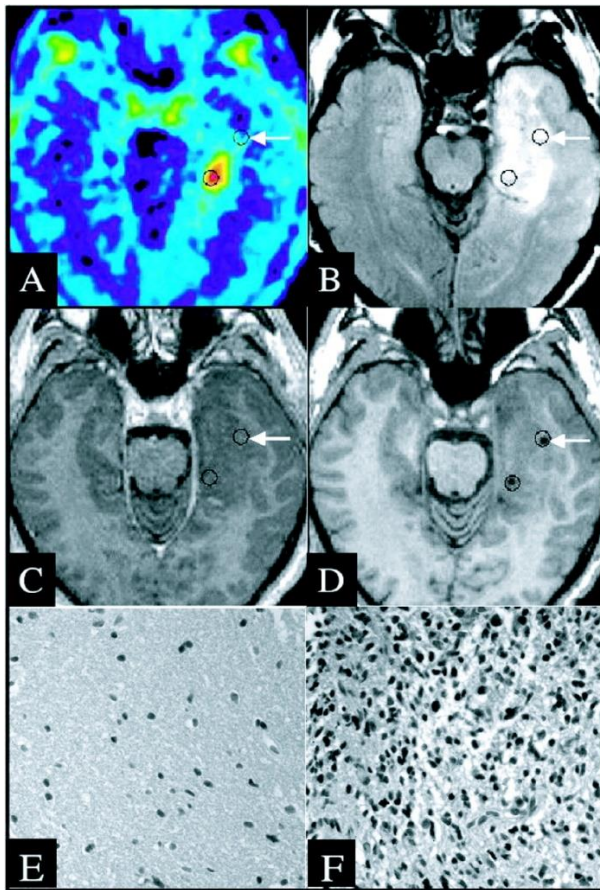


Figure 6 : TEP-TDM ^{18}FET , I.R.M. et coupe histologique chez un patient pris en charge par un astrocytome anaplasique.

I.R.M. ne montre pas de prise de contraste (C). La délimitation entre le tissu tumoral et le tissu cérébral adjacent est compliquée. La TEP (A) montre une hyperfixation à la partie postérieure de l'anomalie de signal en séquence FLAIR (B). Les sites biopsiques ont été marqués comme nous le montre l'I.R.M post opératoire (D). La biopsie réalisée à distance du foyer hypermétabolique retrouve un tissu de gliose réactionnelle sans contingent tumoral (FET ratio, 1.1; T1 ratio, 0.8; Gd-T1 ratio, 0.9; FLAIR ratio, 1.5) (E).

La biopsie réalisée en regard du foyer hyperfixant correspond à un foyer astrocytome anaplasique (FET ratio, 2.7; T1 ratio, 0.9, Gd-T1 ratio, 0.9; FLAIR ratio, 1.2). (77)

La fluoro-dihydroxyphénylalanine-(^{18}F) ou $^{18}\text{FDOPA}$ est aussi un acide aminé dont la fixation physiologique dans le cerveau n'est élevée qu'au niveau du striatum. Elle s'accumule dans les tumeurs cérébrales via le même transporteur que la méthionine. _

Becherer et al ont comparé la TEP-TDM au $^{18}\text{FDOPA}$ et à la $^{11}\text{C-MET}$ chez 19 patients (18 lésions gliales et 1 lésion métastatique) chez lesquelles il n'a pas été mis en évidence de différence significative de la fixation chez les patients porteurs de gliomes de haut et bas grade. (79)

Comme l'ont démontré Chen et al, la TEP-TDM $^{18}\text{FDOPA}$ est plus sensible et plus spécifique que la TEP-TDM ^{18}FDG dans la recherche de récurrence chez des patients traités pour des gliomes de bas et haut grade et pour des lésions secondaires. La Se et la Sp de la TEP-TDM $^{18}\text{FDOPA}$ étaient respectivement de 98% et 86 % et les VPP et VPN étaient toutes deux à 95 %. La $^{18}\text{FDOPA}$ apparaît donc intéressante dans la recherche de récurrences chez les patients traités pour des gliomes de bas grade, palliant les lacunes rencontrées en I.R.M. et en TEP-TDM ^{18}FDG . (80)

Une seconde étude réalisée par Chen et al en 2010 montrait, dans une série de 59 patients pris en charge pour des tumeurs gliales au diagnostic (22 patients) ou pour une suspicion de tumeurs gliales en récurrence post-thérapeutique (37 patients), que la fixation de la ^{18}F FDOPA serait corrélée au grade tumoral pour le diagnostic initial mais pas pour le diagnostic de récurrence. (28)

D'autres traceurs peuvent être utilisés dans l'étude des tumeurs cérébrales :

- La fluoro-L-thymidine- (^{18}F) ou ^{18}FLT est un analogue de la thymidine, base constitutive de l'ADN. Son accumulation cellulaire est le reflet de l'activité thymidine kinase, donc indirectement de la synthèse de l'ADN et de la prolifération tumorale (évaluée par le Ki-67 de façon plus étroite qu'avec le ^{18}FDG). La TEP-TDM ^{18}FLT ne permet pas de faire le diagnostic des gliomes de bas grade. Elle est inférieure en cela à la méthionine et apporte peu par rapport au ^{18}FDG . Elle pouvait avoir un avantage en ce qui concerne la prédiction de la prolifération tumorale et de la survie dans les gliomes de haut grade. (81) (82)

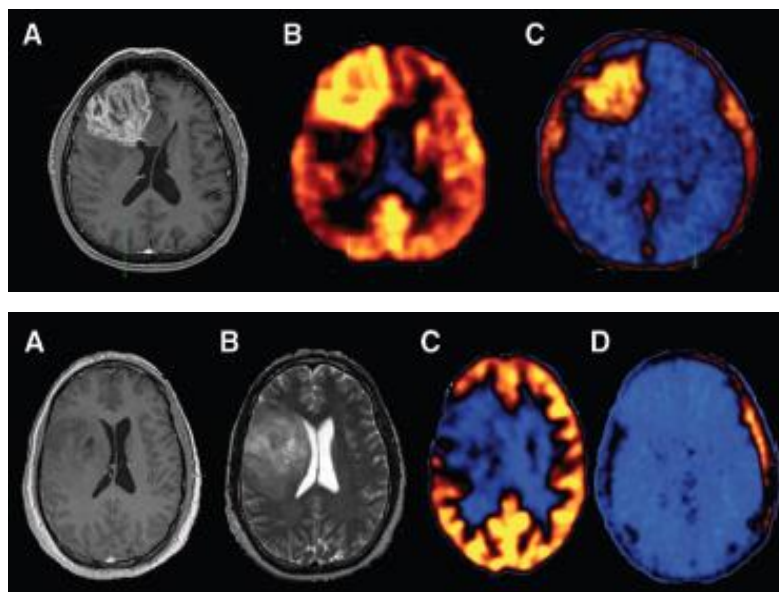


Figure 7 : 1^{ère} série : glioblastome : prise de contraste en IRM (A), la TEP FDG (B) et la TEP FLT (C) montre une hyperfixation superposable à la prise de contraste en IRM. 2^{ème} série : oligodendrogliome de grade II : IRM T1 (A) T2 (B) TEP FDG (C) et TEP FLT (C). (82)

- La ^{18}F -Choline a l'AMM dans le cancer de la prostate et les hépatocarcinomes. La choline marquée au ^{18}F et au ^{11}C a été proposée dans l'évaluation des tumeurs cérébrales primitives mais beaucoup plus rarement dans l'étude des MC ; en effet les cellules tumorales apparaissent riches en métabolites de la choline. Cette concentration est

directement corrélée à la prolifération cellulaire avec une augmentation du transport et de l'activité de la choline kinase. (83) (79)

- Le ^{18}F -MISO est un traceur utilisé pour l'évaluation de l'hypoxie tissulaire. Les tumeurs malignes hypoxiques sont plus résistantes à la chimiothérapie et à la radiothérapie. En recherche clinique, il est utilisé pour évaluer quantitativement l'hypoxie tumorale dans les cancers du poumon, les glioblastomes, les tumeurs des voies aérodigestives supérieures ainsi que pour les patients atteints d'ischémie myocardique. Une fixation du ^{18}F MISO a été retrouvée dans les gliomes de haut grade mais pas dans les gliomes de bas grade, avec une relation significative entre la fixation du ^{18}F MISO et l'expression du marqueur angiogénique VEGF-R1. Le ^{18}F MISO peut donc avoir un rôle dans le monitoring des traitements anti-angiogéniques ou des traitements activés en conditions hypoxiques (tiparazamine). (84) (85)

- Les analogues de la somatostatine marquée au gallium 68 ^{68}Ga -DOTA-TOC ont été utilisés dans l'exploration des méningiomes. Ils présentent une haute expression du récepteur de sous type 2 de la somatostatine. Comparativement au ^{18}F FDG, le ^{68}Ga -DOTA-TOC montre un meilleur rapport signal sur bruit et une valeur ajoutée puisqu'il permet d'évaluer l'extension aux structures osseuses en particulier de la base du crâne.(86) (87)

Pour conclure sur ces traceurs TEP, la méthionine marquée au ^{11}C semble le radiotraceur le plus adapté. Pour les services ne disposant pas d'un cyclotron, des traceurs fluorés présentant des performances analogues ont été développés (^{18}F DOPA et ^{18}F FET) avec à l'heure actuelle un avantage pour la ^{18}F FET qui a été la plus étudiée.

6 Conclusion

Notre étude a permis de confirmer l'intérêt de la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi dans le suivi post-thérapeutique des tumeurs gliales et des métastases cérébrales. Elle nécessite d'être poursuivie sur une plus grande série de patients afin de confirmer les résultats satisfaisants dans le sous-groupe de patients suivi pour des métastases cérébrales. La TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi apparaît en effet comme une technique non-invasive, simple, peu coûteuse, utilisable en routine clinique plus particulièrement dans le suivi des tumeurs gliales de haut grade et des métastases cérébrales.

Le développement de nouveaux traceurs, en particulier des émetteurs β^+ , couplés à l'installation de nombreux TEP-TDM en France semble ouvrir de nouvelles perspectives dans l'exploration fonctionnelle des tumeurs cérébrales et devrait supplanter la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi. Actuellement la méthionine marquée au ^{11}C reste le radiopharmaceutique de référence et permet de supplanter la faible sensibilité du ^{18}F FDG dans les gliomes de bas grade. Elle reste cependant difficilement utilisable en pratique courante notamment pour les centres ne possédant pas de cyclotron. Deux traceurs fluorés tendent à supplanter la méthionine : la ^{18}F FET et la ^{18}F DOPA avec actuellement davantage d'expérience pour la ^{18}F FET. Un PHRC vient de se terminer au CHRU de Lille comparant la TEP-TDM au ^{18}F FET et la spectroscopie-RM aux données anatomopathologiques chez des patients présentant une persistance de lésions évolutives six mois après une radiochirurgie pour MC et dont les résultats semblent prometteurs.

Bibliographie

1. Imagerie métabolique et fonctionnelle in vivo des tumeurs cérébrales par tomographie à émission de positons [Internet]. EM-Consulte. [cited 2015 May 8]. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/21851/imagerie-metabolique-et-fonctionnelle-in-vivo-des->
2. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002 May 15;94(10):2698–705.
3. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2865–72.
4. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996 Oct 15;78(8):1781–8.
5. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer*. 1983 Dec 15;52(12):2349–54.
6. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol*. 1988 Jul;45(7):741–4.
7. EMC tumeurs hémisphériques intracrâniennes (approche nosologique et séméiologique en imagerie).pdf.
8. EMC métastases cérébrales .pdf.
9. Haroon HA, Patankar TF, Zhu XP, Li KL, Thacker NA, Scott MJ, et al. Comparison of cerebral blood volume maps generated from T2* and T1 weighted MRI data in intra-axial cerebral tumours. *Br J Radiol*. 2007 Mar 1;80(951):161–8.
10. Hoefnagels FWA, Lagerwaard FJ, Sanchez E, Haasbeek CJA, Knol DL, Slotman BJ, et al. Radiological progression of cerebral metastases after radiosurgery: assessment of perfusion MRI for differentiating between necrosis and recurrence. *J Neurol*. 2009 Jun;256(6):878–87.
11. Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, Harada H, Nishimura T, Bando E, et al. Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*. 2010 Aug 1;99(1):81–8.
12. Möller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, Marquardt G, Lanfermann H, Pilatus U, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology*. 2002 May 1;44(5):371–81.
13. Kimura T, Sako K, Tohyama Y, Aizawa S, Yoshida H, Aburano T, et al. Diagnosis and treatment of progressive space-occupying radiation necrosis following stereotactic radiosurgery for brain metastasis: Value of proton magnetic resonance spectroscopy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003 Aug 1;145(7):557–64.
14. Matsumura A, Isobe T, Anno I, Takano S, Kawamura H. Correlation between choline and MIB-1 index in human gliomas. A quantitative in proton MR spectroscopy study. *J Clin Neurosci*. 2005 May;12(4):416–20.

15. Nafe R, Herminghaus S, Pilatus U, Hattingen E, Marquardt G, Schlote W, et al. Morphology of proliferating and non-proliferating tumor cell nuclei in glioblastomas correlates with preoperative data from proton-MR-spectroscopy. *Neuropathology*. 2004 Sep 1;24(3):172–82.
16. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Feb 1;70(2):510–4.
17. Guillamo J-S, Emery E, Busson A, Lechapt-Zalcman E, Constans J-M, Defer G-L. Traitement actuel des métastases cérébrales. *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Jun;164(6-7):560–8.
18. Suh JH. Stereotactic Radiosurgery for the Management of Brain Metastases. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1119–27.
19. Dellaretti M, Reyns N, Dubois F, Touzet G, Lartigau E, Sarrazin T, et al. Traitement des métastases cérébrales par radiochirurgie Gamma Knife: à propos de 115 patients. *Neurochirurgie*. 2007 Nov;53(5):436.
20. Kocher M, Maarouf M, Bendel M, Voges J, Müller R-P, Sturm V. Linac Radiosurgery Versus Whole Brain Radiotherapy for Brain Metastases. *Strahlenther Onkol*. 2004 May 1;180(5):263–7.
21. Loiseau H, Huchet A, Rué M, Cowppli-Bony A, Baldi I. Épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Aug;165(8–9):650–70.
22. Chanalet S, Lebrun-Frenay C, Frenay M, Lonjon M, Chatel M. Symptomatologie clinique et diagnostic neuroradiologique des tumeurs intracrâniennes. *EMC - Neurol*. 2004 Jan;1(1):91–122.
23. 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 Aug;114(2):97–109.
24. Daumas-Duport C, Beuvon F, Varlet P, Fallet-Bianco C. [Gliomas: WHO and Sainte-Anne Hospital classifications]. *Ann Pathol*. 2000 Oct;20(5):413–28.
25. Daumas-Duport C, Koziak M, Miquel C, Nataf F, Jouvet A, Varlet P. [Reappraisal of the Sainte-Anne Hospital classification of oligodendrogliomas in view of retrospective studies]. *Neurochirurgie*. 2005 Sep;51(3-4 Pt 2):247–53.
26. Loiseau H, Kantor G. Place de la chirurgie dans le traitement des tumeurs gliales. *Cancer Radiothérapie*. 2000;4:48s – 52s.
27. Kantor G, Laprie A, Huchet A, Loiseau H, Dejean C, Mazon J-J. Radiothérapie des tumeurs gliales : techniques et indications. *Cancer/Radiothérapie*. 2008 Nov;12(6–7):687–94.
28. Chen W. Clinical Applications of PET in Brain Tumors. *J Nucl Med*. 2007 Sep 1;48(9):1468–81.
29. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Apr 10;28(11):1963–72.
30. Dooms GC, Hecht S, Brant-Zawadzki M, Berthiaume Y, Norman D, Newton TH. Brain radiation lesions: MR imaging. *Radiology*. 1986 Jan 1;158(1):149–55.
31. Leeman JE, Clump DA, Flickinger JC, Mintz AH, Burton SA, Heron DE. Extent of perilesional edema differentiates radionecrosis from tumor recurrence following stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Neuro-Oncol*. 2013 Dec;15(12):1732–8.

32. Patsouris A, Augereau P, Tanguy J-Y, Morel O, Menei P, Rousseau A, et al. [Differentiation from local tumour recurrence and radionecrosis after stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastasis]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* 2014 Mar;18(2):142–6.
33. 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 Apr 10;28(11):1963–72.
34. Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, Araki T. Uptake of Technetium-99m-Tetrofosmin, Technetium-99m-MIBI and Thallium-201 in Tumor Cell Lines. *J Nucl Med.* 1996 Sep 1;37(9):1551–6.
35. Jager PL, Vaalburg W, Pruim J, de Vries EG, Langen KJ, Piers DA. Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2001 Mar;42(3):432–45.
36. Leitha T, Glaser C, Lang S. Is early sestamibi imaging in head and neck cancer affected by MDR status, p53 expression, or cell proliferation? *Nucl Med Biol.* 1998 Aug;25(6):539–41.
37. Nagamachi, Jinnouchi, Ohnishi, Nakahara, Flores, Tamura, et al. The usefulness of Tc-99m MIBI for evaluating brain tumors: comparative study with Tl-201 and relation with P-glycoprotein. *Clin Nucl Med.* 1999 Oct;24(10):765–72.
38. Le Jeune N, Perek N, Denoyer D, Dubois F. Study of monogluthathionyl conjugates TC-99M-sestamibi and TC-99M-tetrofosmin transport mediated by the multidrug resistance-associated protein isoform 1 in glioma cells. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005 Jun;20(3):249–59.
39. Bleichner-Perez S, Le Jeune F, Dubois F, Steinling M. 99mTc-MIBI brain SPECT as an indicator of the chemotherapy response of recurrent, primary brain tumors. *Nucl Med Commun.* 2007 Dec;28(12):888–94.
40. Savi A, Gerundini P, Zoli P, Maffioli L, Compierchio A, Colombo F, et al. Biodistribution of Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) in humans. *Eur J Nucl Med.* 1989;15(9):597–600.
41. Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, et al. Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1989 Mar;30(3):301–11.
42. Tsiouris S, Fotopoulos A, Papadopoulos A, Alexiou G. *Metabolic Imaging of Brain Tumor by 99mTc-Tetrofosmin Scintitomography.* INTECH Open Access Publisher; 2011. book p.
43. Schillaci O, Filippi L, Manni C, Santoni R. Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography in Brain Tumors. *Semin Nucl Med.* 2007 Jan;37(1):34–47.
44. Lamy-Lhullier C, Dubois F, Blond S, Lecouffe P, Steinling M. [Importance of cerebral tomoscintigraphy using technetium-labeled sestamibi in the differential diagnosis of current tumor vs. radiation necrosis in subtentorial glial tumors in the adult]. *Neurochirurgie.* 1999 May;45(2):110–7.
45. Le Jeune FP, Dubois F, Blond S, Steinling M. Sestamibi technetium-99m brain single-photon emission computed tomography to identify recurrent glioma in adults: 201 studies. *J Neurooncol.* 2006 Apr;77(2):177–83.
46. Shinoura N, Yamada R, Takahashi M, Nakamura O. Use of Tc-99 MIBI SPECT for characterization of metastatic brain tumors: implications for surgery. *Clin Nucl Med.* 2006 Sep;31(9):538–40.

47. Minutoli F, Angileri FF, Cosentino S, Pecorella GR, Cardali S, De Divitiis O, et al. 99mTc-MIBI SPECT in distinguishing neoplastic from nonneoplastic intracerebral hematoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2003 Oct;44(10):1566–73.
48. Alexiou GA, Bokharhii JA, Kyritsis AP, Polyzoidis KS, Fotopoulos AD. Tc-99m Tetrofosmin SPECT for the differentiation of a cerebellar hemorrhage mimicking a brain metastasis from a renal cell carcinoma. *J Neurooncol*. 2006 Jun;78(2):207–8.
49. Valotassiou V, Leondi A, Angelidis G, Psimadas D, Georgoulas P. SPECT and PET imaging of meningiomas. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:412580.
50. Oriuchi N, Tamura M, Shibasaki T, Ohye C, Watanabe N, Tateno M, et al. Clinical Evaluation of Thallium-201 SPECT in Supratentorial Gliomas: Relationship to Histologic Grade, Prognosis and Proliferative Activities. *J Nucl Med*. 1993 Dec 1;34(12):2085–9.
51. Sonoda Y, Kumabe T, Takahashi T, Shirane R, Yoshimoto T. Clinical usefulness of 11C-MET PET and 201Tl SPECT for differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1998 Jun;38(6):342–7; discussion 347–8.
52. Kahn D, Follett KA, Bushnell DL, Nathan MA, Piper JG, Madsen M, et al. Diagnosis of recurrent brain tumor: value of 201Tl SPECT vs 18F-fluorodeoxyglucose PET. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Dec;163(6):1459–65.
53. Serizawa T, Saeki N, Higuchi Y, Ono J, Matsuda S, Sato M, et al. Diagnostic value of thallium-201 chloride single-photon emission computerized tomography in differentiating tumor recurrence from radiation injury after gamma knife surgery for metastatic brain tumors. *J Neurosurg*. 2005 Jan;102 Suppl:266–71.
54. Matsunaga S, Shuto T, Takase H, Ohtake M, Tomura N, Tanaka T, et al. Semiquantitative Analysis Using Thallium-201 SPECT for Differential Diagnosis Between Tumor Recurrence and Radiation Necrosis After Gamma Knife Surgery for Malignant Brain Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jan 1;85(1):47–52.
55. Samnick S. Clinical Value of Iodine-123-Alpha-Methyl-L-Tyrosine Single-Photon Emission Tomography in the Differential Diagnosis of Recurrent Brain Tumor in Patients Pretreated for Glioma at Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 15;20(2):396–404.
56. Plotkin M, Amthauer H, Eisenacher J, Wurm R, Michel R, Wust P, et al. Value of 123I-IMT SPECT for diagnosis of recurrent non-astrocytic intracranial tumours. *Neuroradiology*. 2005 Jan 1;47(1):18–26.
57. Ad W, D T, Jk S, Rs W. Technetium-99m-glucoheptonate as a brain-scanning agent: critical comparison with pertechnetate. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1976 May;17(5):345–8.
58. Wang SX, Boethius J, Ericson K. FDG-PET on irradiated brain tumor: ten years' summary. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2006 Feb;47(1):85–90.
59. Padma MV, Said S, Jacobs M, Hwang DR, Dunigan K, Satter M, et al. Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas. *J Neurooncol*. 2003 Sep;64(3):227–37.
60. Bochev PH, Klisarova A, Kaprelyan AG. DELAYED FDG-PET/CT IMAGES IN PATIENTS WITH BRAIN TUMORS - IMPACT ON VISUAL AND SEMIQUANTITATIVE ASSESSMENT. *J IMAB - Annu Proceeding Sci Pap*. 2013 Apr 3;19(1):367–71.
61. Spence AM, Muzi M, Mankoff DA, O'Sullivan SF, Link JM, Lewellen TK, et al. 18F-FDG PET of Gliomas at Delayed Intervals: Improved Distinction Between Tumor and Normal Gray Matter. *J Nucl Med*. 2004 Oct 1;45(10):1653–9.

62. Thompson TP, Lunsford LD, Kondziolka D. Distinguishing Recurrent Tumor and Radiation Necrosis with Positron Emission Tomography versus Stereotactic Biopsy. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999;73(1-4):9–14.
63. Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, Fram EK, Bice AN, Drayer BP. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography? *Am J Neuroradiol.* 1998 Mar 1;19(3):407–13.
64. Langleben DD, Segall GM. PET in Differentiation of Recurrent Brain Tumor from Radiation Injury*. *J Nucl Med.* 2000 Nov 1;41(11):1861–7.
65. Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2001 Jun 20;96(3):191–7.
66. Belohlávek O, Simonová G, Kantorová I, Novotný J Jr, Liscák R. Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumour progression? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003 Jan;30(1):96–100.
67. De Witte O, Goldberg I, Wikler D, Rorive S, Damhaut P, Monclus M, et al. Positron emission tomography with injection of methionine as a prognostic factor in glioma. *J Neurosurg.* 2001 Nov;95(5):746–50.
68. Grosu AL, Weber WA, Franz M, Stärk S, Piert M, Thamm R, et al. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Oct 1;63(2):511–9.
69. Pirotte B, Goldman S, Massager N, David P, Wikler D, Lipszyc M, et al. Combined use of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-methionine in 45 positron emission tomography—guided stereotactic brain biopsies. *J Neurosurg.* 2004 Sep 1;101(3):476–83.
70. Tsuyuguchi N, Sunada I, Iwai Y, Yamanaka K, Tanaka K, Takami T, et al. Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible? *J Neurosurg.* 2003 May 1;98(5):1056–64.
71. Van Laere K, Ceysens S, Van Calenbergh F, de Groot T, Menten J, Flamen P, et al. Direct comparison of 18F-FDG and 11C-methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Jan;32(1):39–51.
72. Galldiks N, Kracht LW, Burghaus L, Thomas A, Jacobs AH, Heiss W-D, et al. Use of 11C-methionine PET to monitor the effects of temozolomide chemotherapy in malignant gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006 May;33(5):516–24.
73. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med.* 2000 May;27(5):542–9.
74. Weckesser M, Langen KJ, Rickert CH, Kloska S, Straeter R, Hamacher K, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Apr;32(4):422–9.
75. Galldiks N, Stoffels G, Filss CP, Piroth MD, Sabel M, Ruge MI, et al. Role of O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2012 Sep;53(9):1367–74.

76. Pöpperl G, Götz C, Rachinger W, Gildehaus F-J, Tonn J-C, Tatsch K. Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Nov;31(11):1464–70.
77. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller H-W, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain J Neurol*. 2005 Mar;128(Pt 3):678–87.
78. Floeth FW, Pauleit D, Wittsack H-J, Langen KJ, Reifenberger G, Hamacher K, et al. Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [18F]fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg*. 2005 Feb;102(2):318–27.
79. Becherer A, Karanikas G, Szabó M, Zettinig G, Asenbaum S, Marosi C, et al. Brain tumour imaging with PET: a comparison between [18F]fluorodopa and [11C]methionine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Nov;30(11):1561–7.
80. Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2006 Jun;47(6):904–11.
81. Choi SJ, Kim JS, Kim JH, Oh SJ, Lee JG, Kim CJ, et al. [18F]3'-deoxy-3'-fluorothymidine PET for the diagnosis and grading of brain tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Jun;32(6):653–9.
82. Chen W, Cloughesy T, Kamdar N, Satyamurthy N, Bergsneider M, Liao L, et al. Imaging Proliferation in Brain Tumors with 18F-FLT PET: Comparison with 18F-FDG. *J Nucl Med*. 2005 Jun 1;46(6):945–52.
83. Mertens K, Bolcaen J, Ham H, Deblaere K, Van den Broecke C, Boterberg T, et al. The optimal timing for imaging brain tumours and other brain lesions with 18F-labelled fluoromethylcholine: a dynamic positron emission tomography study. *Nucl Med Commun*. 2012 Sep;33(9):954–9.
84. Bruehlmeier M, Roelcke U, Schubiger PA, Ametamey SM. Assessment of hypoxia and perfusion in human brain tumors using PET with 18F-fluoromisonidazole and 15O-H₂O. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2004 Nov;45(11):1851–9.
85. Cher LM, Murone C, Lawrentschuk N, Ramdave S, Papenfuss A, Hannah A, et al. Correlation of hypoxic cell fraction and angiogenesis with glucose metabolic rate in gliomas using 18F-fluoromisonidazole, 18F-FDG PET, and immunohistochemical studies. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2006 Mar;47(3):410–8.
86. Henze M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Milker-Zabel S, Schuhmacher J, Strauss LG, Doll J, et al. Characterization of 68Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide kinetics in patients with meningiomas. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2005 May;46(5):763–9.
87. Henze M, Schuhmacher J, Hipp P, Kowalski J, Becker DW, Doll J, et al. PET imaging of somatostatin receptors using [68GA]DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients with meningiomas. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2001 Jul;42(7):1053–6.
88. Hutchinson TA, Boyd NF, Feinstein AR. Scientific problems in clinical scales, as demonstrated in the karnofsky index of performance status. *J Chronic Dis*. 1979;32(9–10):661–6.
89. Bader JB, Samnick S, Moringlane JR, Feiden W, Schaefer A, Kremp S, et al. Evaluation of I-3-[123I]iodo-alpha-methyltyrosine SPET and [18F]fluorodeoxyglucose PET in the detection and grading of recurrences in patients pretreated for gliomas at follow-up: a comparative study with stereotactic biopsy. *Eur J Nucl Med*. 1999 Feb;26(2):144–51.

Annexes

Annexe 1 : Index de Karnofsky (88)

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

Annexe 2 : Index RPA publié par le RTOG en 2000 et index GPA publié par le RTOG en 2008 (33)

	Age < à 65 ans	KPS > à 70	Tumeur primitive contrôlée	Métastase cérébrale unique
Classe I	oui	oui	oui	oui
Classe II	+/_	oui	+/-	+/-
Classe III	<u>Non, quels que soient les autres items</u>			

	SCORE GPA		
	0	0,5	1
AGE	> 60 ans	50-59 ans	< 50 ans
KPS	< 70	80-90	90-100
Nombre de métastase extra crânienne	> 3	2 à 3	1
Métastase extra crânienne	oui	-	non

Score GPA	Survie médiane (mois)
3,5-4	11
3	6,9
1,5-2,5	3,8
0-1	2,6

Annexe 3: The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (23)**TUMOURS OF NEUROEPITHELIAL TISSUE****Astrocytic tumours**

Pilocytic astrocytoma	9421/1 ¹
Pilomyxoid astrocytoma	9425/3*
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3
Diffuse astrocytoma	9400/3
Fibrillary astrocytoma	9420/3
Gemistocytic astrocytoma	9411/3
Protoplasmic astrocytoma	9410/3
Anaplastic astrocytoma	9401/3
Glioblastoma	9440/3
Giant cell glioblastoma	9441/3
Gliosarcoma	9442/3
Gliomatosis cerebri	9381/3

Oligodendroglial tumours

Oligodendroglioma	9450/3
Anaplastic oligodendroglioma	9451/3

Oligoastrocytic tumours

Oligoastrocytoma	9382/3
Anaplastic oligoastrocytoma	9382/3

Ependymal tumours

Subependymoma	9383/1
Myxopapillary ependymoma	9394/1
Ependymoma	9391/3
Cellular	9391/3
Papillary	9393/3
Clear cell	9391/3
Tanycytic	9391/3
Anaplastic ependymoma	9392/3

Choroid plexus tumours

Choroid plexus papilloma	9390/0
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1*
Choroid plexus carcinoma	9390/3

Other neuroepithelial tumours

Astroblastoma	9430/3
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1
Angiocentric glioma	9431/1*

Neuronal and mixed neuronal-glial tumours

Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	9493/0
Desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioglioma	9412/1
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gangliocytoma	9492/0
Ganglioglioma	9505/1
Anaplastic ganglioglioma	9505/3
Central neurocytoma	9506/1
Extraventricular neurocytoma	9506/1*
Cerebellar liponeurocytoma	9506/1*
Papillary glioneuronal tumour	9509/1*
Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle	9509/1*
Paraganglioma	8680/1

Tumours of the pineal region

Pineocytoma	9361/1
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Pineoblastoma	9362/3
Papillary tumour of the pineal region	9395/3*

Embryonal tumours

Medulloblastoma	9470/3
Desmoplastic/nodular medulloblastoma	9471/3
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3*
Anaplastic medulloblastoma	9474/3*
Large cell medulloblastoma	9474/3
CNS primitive neuroectodermal tumour	9473/3
CNS Neuroblastoma	9500/3
CNS Ganglioneuroblastoma	9490/3
Medulloepithelioma	9501/3
Ependymblastoma	9392/3
Atypical teratoid / rhabdoid tumour	9508/3

TUMOURS OF CRANIAL AND PARASPINAL NERVES

Schwannoma (neurilemoma, neurinoma)	9560/0
Cellular	9560/0
Plexiform	9560/0
Melanotic	9560/0
Neurofibroma	9540/0
Plexiform	9550/0

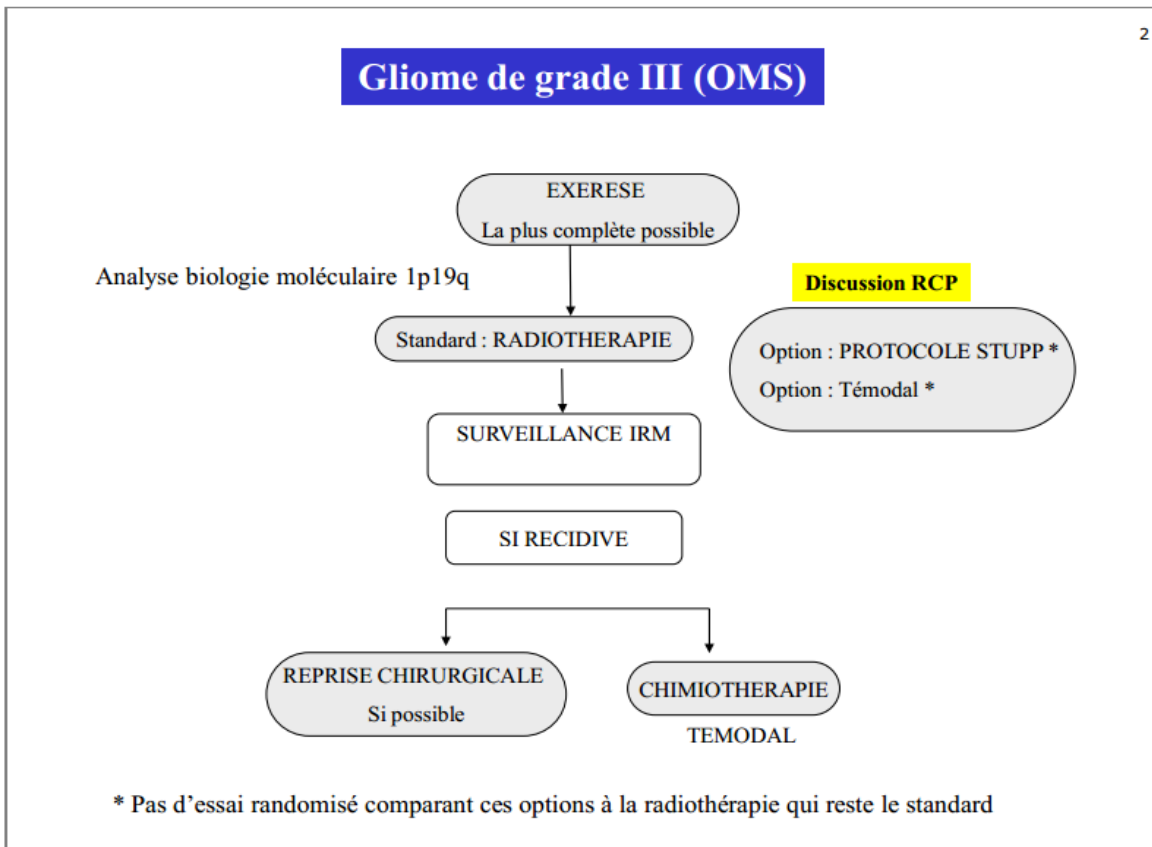
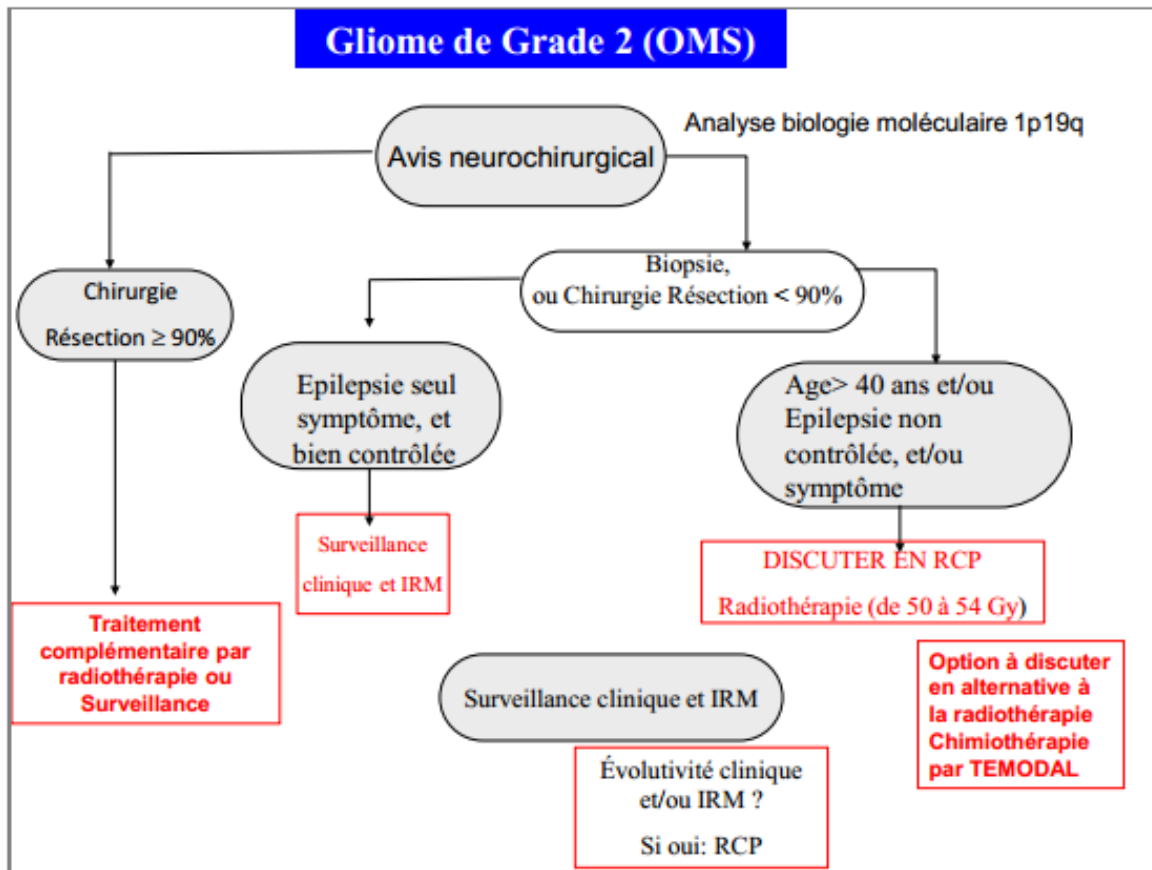
¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (614A) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours and /1 for borderline or uncertain behaviour.

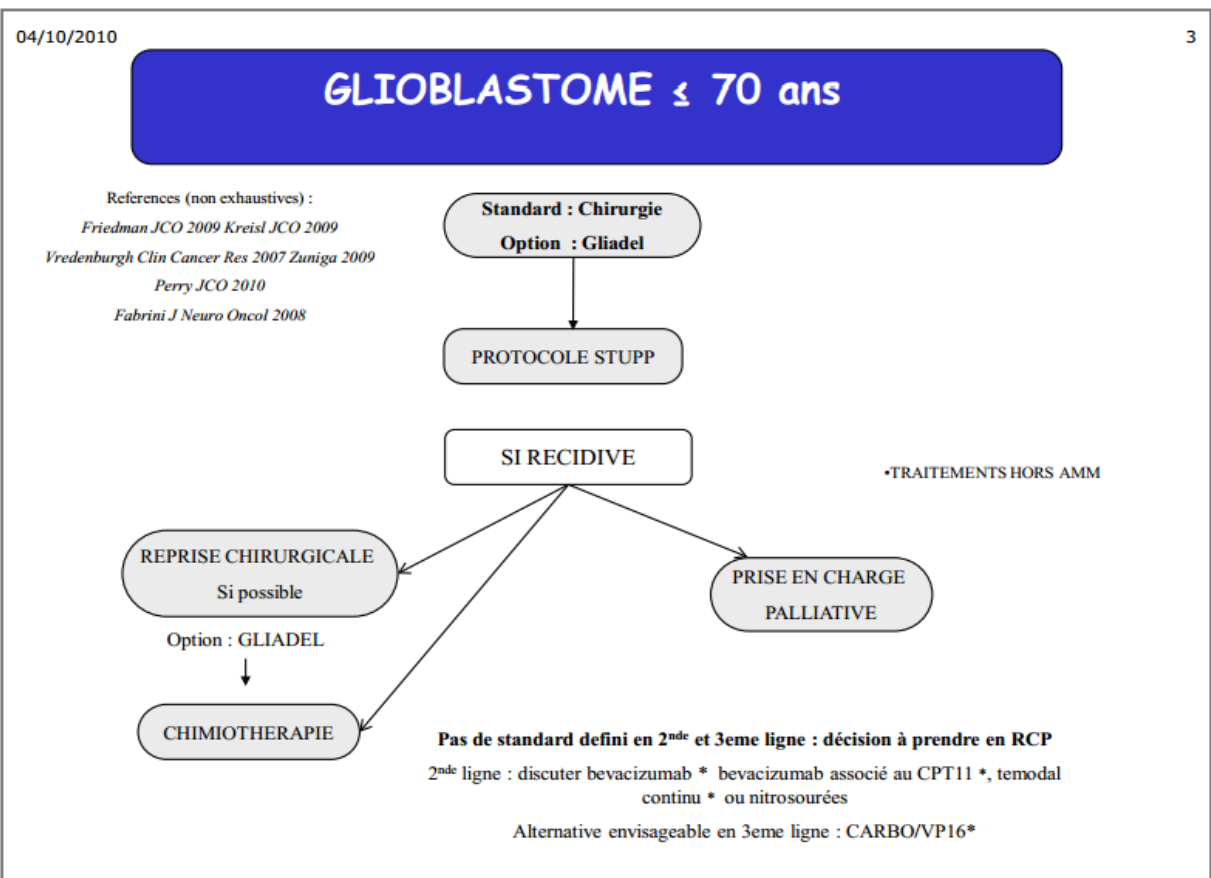
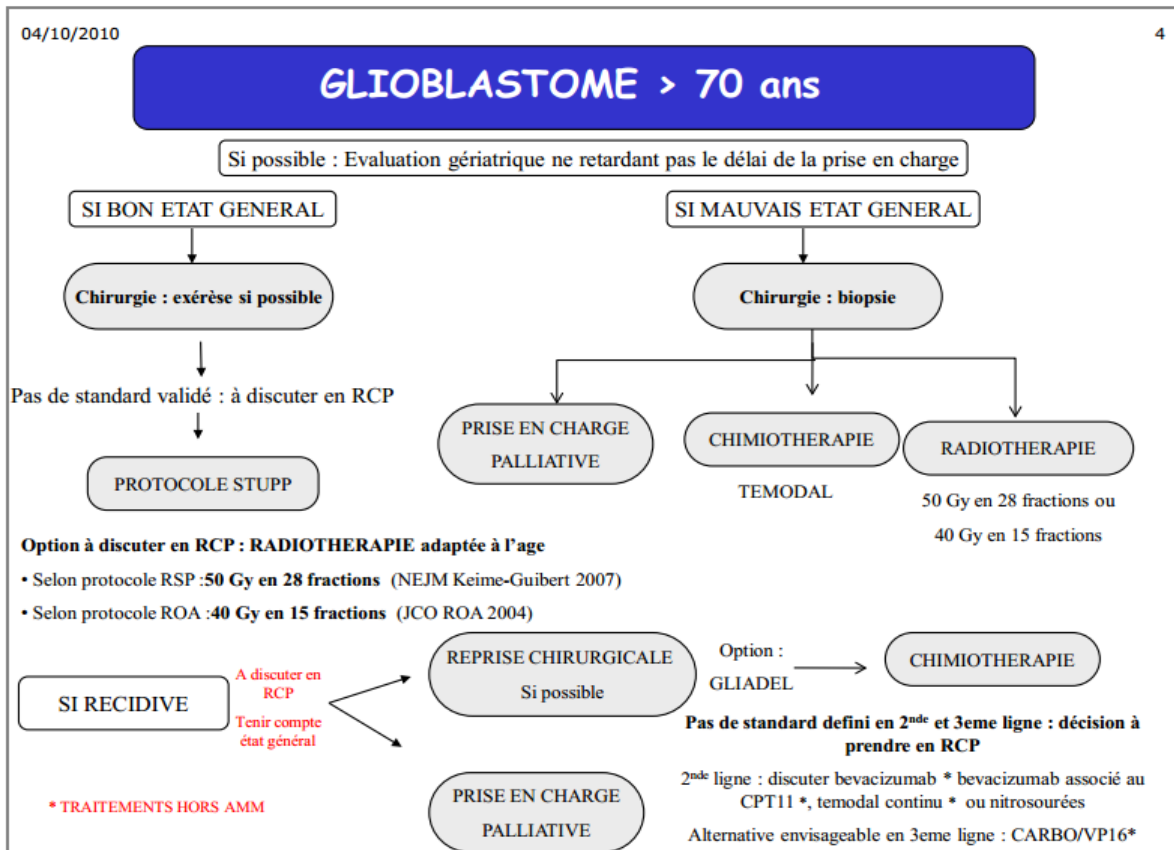
* The italicised numbers are provisional codes proposed for the 4th edition of ICD-O. While they are expected to be incorporated into the next ICD-O edition, they currently remain subject to change.

	I	II	III	IV
Astrocytic tumours				
Subependymal giant cell astrocytoma	*			
Pilocytic astrocytoma	*			
Piloxyoid astrocytoma		*		
Diffuse astrocytoma		*		
Pleomorphic xanthoastrocytoma		*		
Anaplastic astrocytoma			*	
Glioblastoma				*
Giant cell glioblastoma				*
Gliosarcoma				*
Oligodendroglial tumours				
Oligodendroglioma		*		
Anaplastic oligodendroglioma			*	
Oligoastrocytic tumours				
Oligoastrocytoma		*		
Anaplastic oligoastrocytoma			*	
Ependymal tumours				
Subependymoma	*			
Myxopapillary ependymoma	*			
Ependymoma		*		
Anaplastic ependymoma			*	
Choroid plexus tumours				
Choroid plexus papilloma	*			
Atypical choroid plexus papilloma		*		
Choroid plexus carcinoma			*	
Other neuroepithelial tumours				
Angiocentric glioma	*			
Chordoid glioma of the third ventricle		*		
Neuronal and mixed neuronal-glia tumours				
Gangliocytoma	*			
Ganglioglioma	*			
Anaplastic ganglioglioma			*	
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	*			
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	*			

	I	II	III	IV
Central neurocytoma		*		
Extraventricular neurocytoma		*		
Cerebellar liponeurocytoma		*		
Paraganglioma of the spinal cord	*			
Papillary glioneuronal tumour	*			
Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle	*			
Pineal tumours				
Pineocytoma	*			
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation		*	*	
Pineoblastoma				*
Papillary tumour of the pineal region		*	*	
Embryonal tumours				
Medulloblastoma				*
CNS primitive neuroectodermal tumour (PNET)				*
Atypical teratoid / rhabdoid tumour				*
Tumours of the cranial and paraspinal nerves				
Schwannoma	*			
Neurofibroma	*			
Perineurioma	*	*	*	
Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)		*	*	*
Meningeal tumours				
Meningioma	*			
Atypical meningioma		*		
Anaplastic / malignant meningioma			*	
Haemangiopericytoma		*		
Anaplastic haemangiopericytoma			*	
Haemangioblastoma	*			
Tumours of the sellar region				
Craniopharyngioma	*			
Granular cell tumour of the neurohypophysis	*			
Pituitaryoma	*			
Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis	*			

Annexe 4 : Arbres thérapeutiques des tumeurs gliales de bas et haut grade (groupe de neuro-oncologie Midi-Pyrénées)





Annexe 5 : Critères de Macdonald (29)

Table 1. Current Response Criteria for Malignant Gliomas (Macdonald Criteria)⁵

Response	Criteria
Complete response	Requires all of the following: complete disappearance of all enhancing measurable and nonmeasurable disease sustained for at least 4 weeks; no new lesions; no corticosteroids; and stable or improved clinically
Partial response	Requires all of the following: $\geq 50\%$ decrease compared with baseline in the sum of products of perpendicular diameters of all measurable enhancing lesions sustained for at least 4 weeks; no new lesions; stable or reduced corticosteroid dose; and stable or improved clinically
Stable disease	Requires all of the following: does not qualify for complete response, partial response, or progression; and stable clinically
Progression	Defined by any of the following: $\geq 25\%$ increase in sum of the products of perpendicular diameters of enhancing lesions; any new lesion; or clinical deterioration

Annexe 6 : Critères de la RANO working group (33)

Table 4. Summary of the Proposed RANO Response Criteria				
Criterion	CR	PR	SD	PD
T1 gadolinium enhancing disease	None	$\geq 50\%$ ↓	$< 50\%$ ↓ but $< 25\%$ ↑	$\geq 25\%$ ↑*
T2/FLAIR	Stable or ↓	Stable or ↓	Stable or ↓	↑*
New lesion	None	None	None	Present*
Corticosteroids	None	Stable or ↓	Stable or ↓	NA†
Clinical status	Stable or ↑	Stable or ↑	Stable or ↑	↓*
Requirement for response	All	All	All	Any*

Abbreviations: RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; NA, not applicable.
 *Progression occurs when this criterion is present.
 †Increase in corticosteroids alone will not be taken into account in determining progression in the absence of persistent clinical deterioration.

Annexe 7 : Valeurs de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative, % d'accords et AUC des différents sous-groupes de l'étude :

	Gliome Bas grade N=42	Gliome Haut grade N=37	Méta N=22
IRM			
Sensibilité (IC95%)	100.0% (73.5-100.0)	100.0% (63.1-100.0)	66.7% (29.9-92.5)
Spécificité (IC95%)	96.7% (82.8-99.9)	100.0% (87.2-100.0)	88.9% (51.8-99.7)
Valeur prédictive positive (IC95%)	92.3% (64.0-99.8)	100.0% (63.1-100.0)	85.7% (42.1-99.6)
Valeur prédictive négative (IC95%)	100.0% (88.1-100.0)	100.0% (87.2-100.0)	72.7% (39.0-94.0)
Accord (IC95%)	97.6% (87.4-99.9)	100.0% (90.0-100.0)	77.8% (52.4-93.6)
AUC (IC95%)	0.983 (0.951-1.000)	1.000 (1.000-1.000)	0.778 (0.581-0.974)
TOMO			
Sensibilité (IC95%)	58.3% (27.7-84.8)	88.9% (51.8-99.7)	100.0% (66.4-100.0)
Spécificité (IC95%)	100.0% (88.4-100.0)	88.9% (70.8-97.6)	88.9% (51.8-99.7)
Valeur prédictive positive (IC95%)	100.0% (59.0-100.0)	72.7% (39.0-94.0)	90.0% (55.5-99.7)
Valeur prédictive négative (IC95%)	85.7% (69.7-95.2)	96.0% (79.6-99.9)	100.0% (63.1-100.0)
Accord (IC95%)	88.1% (74.4-96.0)	88.9% (73.9-96.9)	94.4% (72.7-99.9)
AUC (IC95%)	0.792 (0.646-0.937)	0.889 (0.764-1.000)	0.944 (0.836-1.000)

Sensibilité = probabilité d'une imagerie positive lorsqu'il y a récurrence.

Spécificité = probabilité d'une imagerie négative lorsque pas de récurrence.

VPP = probabilité de récurrence lorsque l'imagerie est positive.

VPN = probabilité de non-récurrence lorsque l'imagerie est négative.

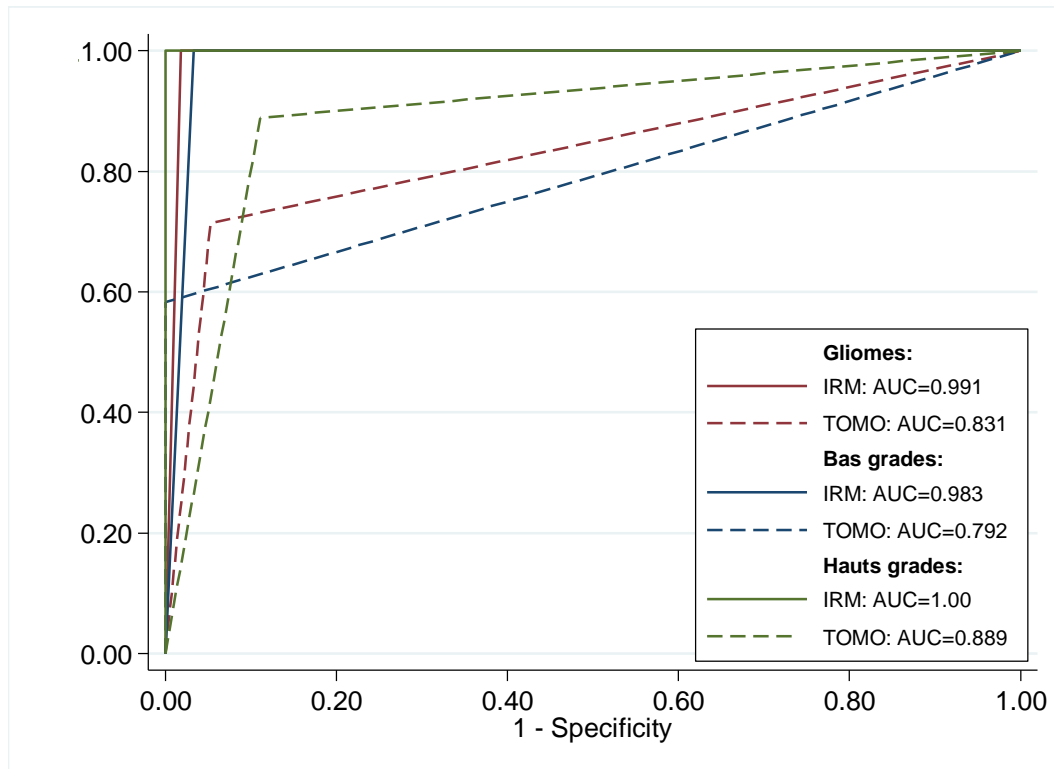
Accord = proportion de résultats concordants.

L'AUC (aire sous la courbe ROC) représente le pouvoir discriminant du test diagnostique :

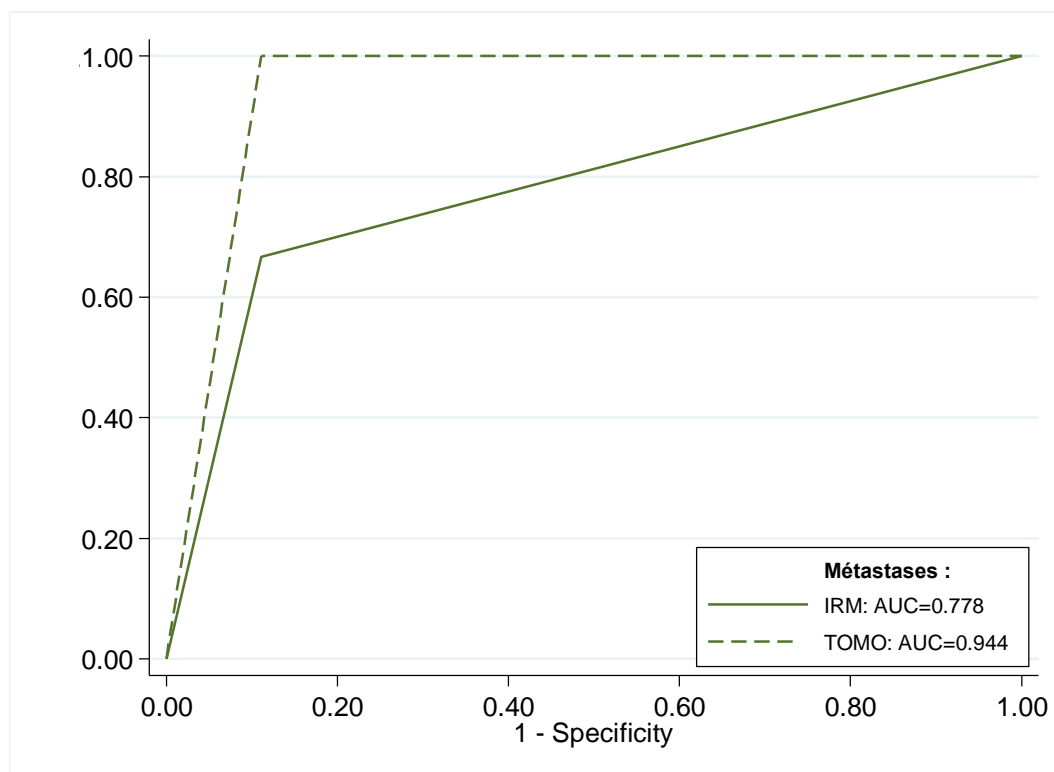
- Discrimination nulle si AUC entre 0.5 et 0.6
- Discrimination mauvaise si AUC entre 0.6 et 0.7

- Discrimination acceptable si AUC entre 0.7 et 0.8
- Discrimination bonne si AUC entre 0.8 et 0.9
- Discrimination excellente si AUC entre 0.9 et 1

Annexe 8 : Courbe ROC : AUC des sous-groupes gliomes de haut grade et de bas grade en IRM et en TEMP-TDM



Annexe 9 : Courbe ROC : AUC des métastases en IRM et en TEMP-TDM



Annexe 10 : Résultats des principales études en TEMP-TDM et TEP-TDM

TEMP-TDM au ²⁰¹thallium

- Sonoda et al (1998) ont comparé l'apport de la TEMP-TDM au ²⁰¹Tl à la TEP-TDM ¹¹C-MET chez 10 patients traités initialement pour des tumeurs gliales, suspects de récurrence en I.R.M. La TEP-TDM au ¹¹C-MET apporte de meilleurs résultats pour différencier les récurrences des lésions post- thérapeutiques et dans la délimitation du volume tumoral. (51)
- Kahn et al. (1994) ont comparé la TEP au ¹⁸FDG à la TEMP au ²⁰¹Tl chez 19 patients suivis pour des lésions gliales, suspects de récurrence. Pour les deux examens, la Se est respectivement de 81 % et de 70 %, la Sp est identique à 40 % et la précision diagnostique globale est de 71 % pour la TEP et de 62 % pour la TEMP. Si l'on considère la taille des lésions, la sensibilité de détection des deux examens est de 100 % pour les lésions supérieures 1,6 cm et elle diminue à 50 % pour la TEP et 33 % pour la TEMP pour les lésions inférieures

à 1,6 cm. Cette étude n'a pas montré de différence significative entre les deux examens dans la détection de la récurrence des tumeurs de taille inférieure à 1,6 cm. (52)

- Serizawa et al (2005) : ont retrouvé une Se de 91 % de la TEMP-TDM au ^{201}Tl dans le diagnostic différentiel entre récurrence et radionécrose chez des patients traités pour des MC notamment par Gamma-Knife®. Les patients présentant un IF > 5 étaient considérés en récurrence. Les patients présentant un IF < 3 étaient considérés comme porteur de remaniements post-radiques. En cas d'IF compris entre 3 et 5, une TEMP-TDM au ^{201}Tl était répétée de façon mensuelle. Si l'IF persistait entre 3 et 5 à deux mois, les auteurs considéraient que le patient était porteur de remaniement post radiothérapeutique. Les auteurs soulèvent les limites de l'étude : les mesures d'IF ne sont pas reproductibles entre tous les centres, l'utilisation de corticoïdes diminue de façon variable l'IF du thallium et certaines lésions de radionécrose peuvent avoir un IF > 5. (53)
- Matsunaga et al. (2013) ont retrouvé chez 75 patients (48 patients métastatiques et 27 patients porteurs de lésions gliales de haut grade) une sensibilité de 82,8 % une spécificité de 83,7 % de la TEMP-TDM au ^{201}Tl dans le diagnostic différentiel entre récurrence et radionécrose en prenant pour référence l'index de rétention (rapport entre l'IF tumorale tardif et précoce). (54)

TEMP-TDM à L-3-123I-iodo-alpha-méthyl tyrosine

- Samnick et al. (2002) ont étudié la valeur diagnostique de la TEMP ^{123}IMT chez 78 patients traités initialement pour des lésions de gliales de haut et bas grade. La Se pour le diagnostic de récurrence était de 100 % pour les grades IV 92 % pour les grades III et 84 % pour les grades II. Toutes les lésions bénignes post-thérapeutiques ont été correctement diagnostiquées. L'IF ne permettait pas de différencier le grade tumoral. (55)
- Plotkin et al.(2005) ont étudié la valeur diagnostique de la TEMP ^{123}IMT chez 22 patients pris en charge pour des lésions cérébrales non gliales (dont 12

métastases). La Se de la TEMP ^{123}IMT était de 81 % avec notamment trois faux négatifs pour des lésions qui étaient inférieures à 13 mm. (56)

- Bader et al. (1999) ont évalué l'apport de la TEMP à l' ^{123}IMT et la TEP- ^{18}FDG dans la détection des récurrences tumorales. Pour les grades III, la sensibilité est de 86 % pour la TEMP et de 71% pour la TEP ; pour les grades II, elle est de 75 % et 50 % respectivement. Les deux examens détectent toutes les récurrences de grade IV. Les auteurs concluent que les deux traceurs sont équivalents dans la détection des récurrences de tumeurs de haut grade (III et IV) et que la TEMP à l' ^{123}IMT est supérieure dans la détection des récurrences de grade II : les résultats des tomoscintigraphies sont, dans tous les cas, comparés aux résultats histologiques obtenus après biopsie en condition stéréotaxique. Le résultat de la TEP apparaît significativement corrélé au grade histopathologique, alors que ceux de la TEMP ne le sont pas. La TEMP à l' ^{123}IMT permet un diagnostic d'évolutivité tumorale quel que soit le grade tumoral. (89)

TEP-TDM au ^{18}FDG

- Padma et al. (2003): dans une étude rétrospective sur 137 patients, avant prise en charge thérapeutique et diagnostic histologique, la TEP-TDM au ^{18}FDG montrait une fixation faible dans 90 % des bas grades et une fixation élevée dans 93 % des hauts grades. Ils ont aussi démontré que l'IF est corrélé à la survie. (59)
- Chao et al (2001): Pour différencier radionécrose et tissu malin persistant ou récidivant après radio chirurgie stéréotaxique, la fusion des images avec celle de l'I.R.M. permet d'améliorer de 65 % à 86 % la Se de l'examen TEP-TDM au ^{18}FDG , la Sp restant de 80 % que le cancer cérébral soit primitif ou secondaire. Lorsque l'I.R.M. est négative, il est inutile d'effectuer une TEP. (65)
- Wang et al (2006) : Une série rétrospective de 117 patients traités par radiothérapie (tumeurs gliales et métastases cérébrales) a démontré une Se

de 96 % et une Sp de 77 % dans le diagnostic différentiel entre récurrence tumorale et radionécrose. (58)

- Belohlavek et al. (2003) : on étudié l'apport de la TEP-TDM au ^{18}F FDG en complément de l'I.R.M. chez 25 patients traités par Gamma-Knife® pour des métastases cérébrales (57 lésions). Lorsque l'I.R.M. est positive ou douteuse, la probabilité de cancers viables qui n'étaient à priori que de 32 % passe à 100 % si la TEP-TDM au ^{18}F FDG est positive contre 11 % si la TEP-TDM au ^{18}F FDG est négative. (66)

TEP-TDM au ^{11}C -MET

- Van Laere et al. (2005) : ont comparé la TEP-TDM ^{11}C -MET et la TEP-TDM ^{18}F FDG chez 30 patients suivis et traités initialement pour des gliomes. Les patients présentant une forte suspicion clinique et/ou I.R.M. de récurrence présentaient une hyperfixation de la ^{11}C -MET dans 28/30 cas et une hyperfixation du ^{18}F FDG dans 17/30 cas. Les deux traceurs apparaissaient complémentaires, avec une délimitation possible de la tumeur avec la ^{11}C -MET et l'appréciation du haut grade par le ^{18}F FDG. (71)
- Pirotte et al. (2004) : ont étudié la combinaison de la TEP-TDM au ^{18}F FDG et à la ^{11}C -MET, pour guider les biopsies stéréotaxiques, chez 32 patients présentant des gliomes inopérables. Les images TEP ont été fusionnées avec l'I.R.M. pour déterminer le traceur qui apporte les meilleures informations pour guider la biopsie. La TEP-TDM ^{18}F FDG était utilisée pour guider la biopsie pour les lésions qui présentaient une fixation supérieure à la substance grise. Pour les autres lésions présentant une fixation inférieure à la substance grise en TEP-TDM ^{18}F FDG, la TEP-TDM ^{11}C -MET était utilisée pour guider la biopsie. Toutes les biopsies contributives présentaient une hyperfixation de la ^{11}C -MET et toutes les biopsies négatives présentaient une absence de fixation ^{11}C -MET. Les auteurs concluent donc que la ^{11}C -MET apparaît le meilleur traceur pour guider les biopsies stéréotaxiques. (69)

- Grosu et al. (2011) : ont étudié 44 patients pris en charge pour une récurrence post-radiothérapeutique ou chirurgicale d'une tumeur gliale. Avant une reprise par radiothérapie stéréotaxique les patients étaient séparés en deux groupes : un groupe bénéficiait d'une délimitation de la tumeur par les images fusionnées I.R.M./TEP et l'autre groupe par les images I.R.M. La médiane de survie était de neuf mois chez les patients dans le groupe fusion I.R.M/TEP et de cinq mois pour les patients dans le groupe I.R.M. seule. (68)
- Galldiks et al. (2006) : ont étudié la TEP-TDM ^{11}C -MET dans le suivi sous chimiothérapie. 15 patients ont bénéficié d'une TEP-TDM ^{11}C -MET avant traitement après trois et six cycles de chimiothérapie. Une diminution de l'intensité de fixation de la ^{11}C -MET pendant la chimiothérapie était un facteur pronostique de l'évolution : la médiane du temps sans progression était significativement corrélée avec la diminution du taux de fixation (23 vs 3,5 mois). (72)

TEP-TDM au ^{18}F FET

- Weber et al (2000) : ont comparé le contraste tumeurs / non tumeurs en TEP-TDM ^{11}C -MET et ^{18}F FET chez 16 patients (11 tumeurs primitives et 5 métastases) qui ont bénéficié des 2 examens le même jour. Il n'a pas été démontré de différence significative dans le contraste tumeurs/non tumeurs entre les deux traceurs. Il existait une corrélation entre la fixation des deux traceurs sur toutes les lésions.(73)
- Weckesser et al (2005) : ont montré chez 44 patients (chez qui, une acquisition est débutée dès l'injection pendant 4 séries de 10 minutes) une valeur différente du FET_{max} (intensité maximale dans la tumeur/bruit de fond cérébral) entre les bas grades et les hauts grades observés sur la série initiale (0– 10 minutes) permettant la séparation des grades de façon significative. La différence de fixation n'est pas retrouvée sur les acquisitions plus tardives. Au-delà de la 10^e

minute, les gliomes de haut et de bas grade fixaient avec une intensité comparable. (74)

- Pauleit et al (2005) : ont réalisé une TEP-TDM ^{18}FET et une IRM chez 31 patients suivis pour des tumeurs gliales. 52 biopsies ont été réalisées dans des zones IRM+/ ^{18}FET + et IRM+/ ^{18}FET -. L'I.R.M. seule présentait une Se de 96 % et une Sp de 53 % alors que l'I.R.M. combinée à la TEP-TDM ^{18}FET a permis d'atteindre une Se de 93 % et une Sp de 94 %. Cette combinaison présente donc un intérêt dans le ciblage des biopsies et améliore la distinction entre tissu tumoral et tissu péri lésionnel. (77)
- Floeth et al. (2005) : ont comparé la TEP-TDM ^{18}FET à l'I.R.M. spectroscopique chez 50 patients suspects de lésions gliales diffuses. Cette étude retrouvait une Se et une Sp respectivement de 100 % et 80 % pour l'I.R.M. spectroscopique et respectivement de 80 et 88 % pour la TEP-TDM ^{18}FET . Aucune biopsie positive n'a été retrouvée chez les patients présentant une I.R.M. spectroscopique et une TEP-TDM ^{18}FET négative. (78)
- Galldicks et al. (2012) : ont étudié la valeur diagnostique de la TEP-TDM ^{18}FET dans le diagnostic différentiel entre MC récurrentes et radionécrose chez 31 patients (traités initialement pour des lésions secondaires cérébrales). Les auteurs retrouvent une Se allant jusqu'à 95 % et une Sp de 91 %. (75)
- Pöpperl et al. (2004) : ont évalué la valeur diagnostique de la TEP-TDM ^{18}FET chez 53 patients suspects de récurrence. Tous les patients étaient suivis pour des lésions gliales de haut et bas grade traitées par chirurgie en association ou non à la radiothérapie et la chimiothérapie. (43 gliomes de haut grade et 10 gliomes de bas grade). 42 patients présentaient une fixation focale intense de la ^{18}FET alors que 11 patients présentaient une fixation homogène sans focalisation sur les berges des cavités opératoires. La ^{18}FET a permis de distinguer une récurrence d'un remaniement post-thérapeutique dans 100 % des cas. Les 42 patients suspects de récurrence en TEP-TDM ^{18}FET ont été confirmés (26 diagnostics confirmés histologiquement et 16 évolutions cliniques où I.R.M. péjorative rapide). Une analyse semi quantitative (SUV_{MAX} / bruit de fond

cérébral) a permis le diagnostic différentiel entre récurrence et modification post thérapeutique avec une exactitude diagnostique dans 100 % des cas, même en l'absence de prise de contraste sur l'I.R.M. Par contre, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation significative de ce rapport entre les différents grades. Les auteurs ont mis en avant le fait que les hautes sensibilités et spécificités de la TEP-TDM ^{18}F FET étaient dues au fait que la suspicion de récurrence tumorale était élevée chez ces patients (sur les bases de l'I.R.M. réalisée antérieurement). Les auteurs suggèrent donc la réalisation d'une TEP-TDM ^{18}F FET chez les patients présentant une suspicion de récurrence sur l'I.R.M. En effet, celle-ci présente une bonne Se mais une faible Sp. (76)

TEP-TDM ^{18}F -DOPA

- Becherer et al (2003) : ont comparé la TEP-TDM au ^{18}F DOPA et à la ^{11}C -MET chez 19 patients (18 lésions gliales et 1 lésion métastatique) chez lesquelles il n'a pas été mis en évidence de différence significative de la fixation chez les patients porteurs de gliomes de haut et bas grade. (79)

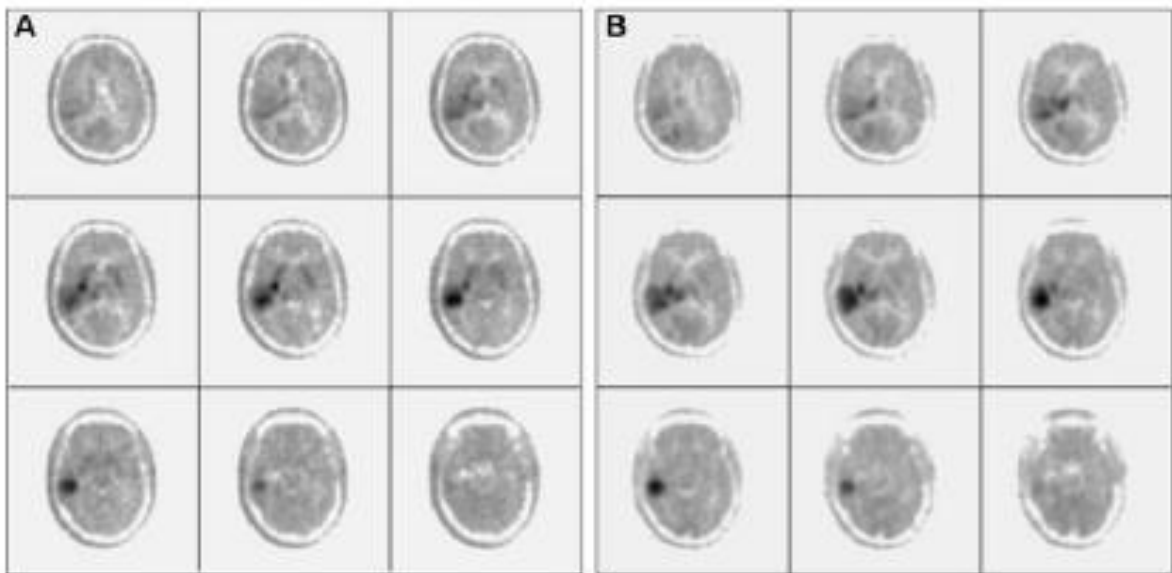


Figure 8 : TEP ^{18}F -DOPA (A) et ^{11}C -MET (B) chez un patient pris en charge pour un glioblastome multifocal. Les hyperfixations étaient d'étendues équivalentes sur les deux modalités. Le SUV était plus élevé pour la MET que pour la DOPA (6 vs 4.6) (79)

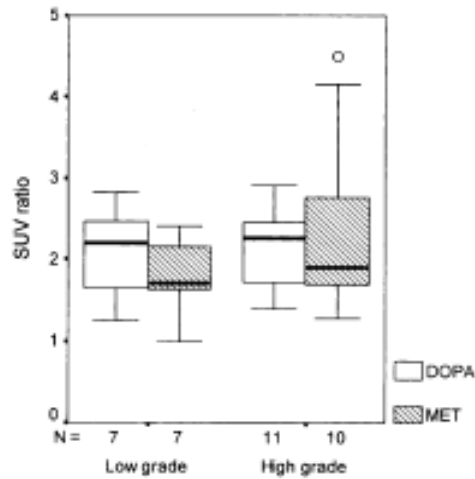


Figure 9 : Boite à moustaches ratio SUV tumorale/non tumorale dans les tumeurs gliales de bas et de haut grade. (79)

- Chen et al. (2006) : ont démontré que la TEP-TDM ^{18}F DOPA était plus sensible et plus spécifique que la TEP-TDM ^{18}F FDG dans la recherche de récurrence chez des patients traités pour des gliomes de bas et haut grade et pour des lésions secondaires. La Se et la Sp de la TEP-TDM ^{18}F DOPA étaient respectivement de 98% et 86 % et les VPP et VPN étaient toutes deux à 95 %. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative de l'intensité de fixation dans les tumeurs gliales de bas grade et de haut grade dans les tumeurs présentant une prise de contraste en imagerie morphologique conventionnelle. La ^{18}F DOPA apparaît donc intéressante dans la recherche de récurrences chez les patients traités pour des gliomes de bas grade dont le diagnostic apparaît plus compliqué en I.R.M. et en TEP-TDM ^{18}F FDG. (80)

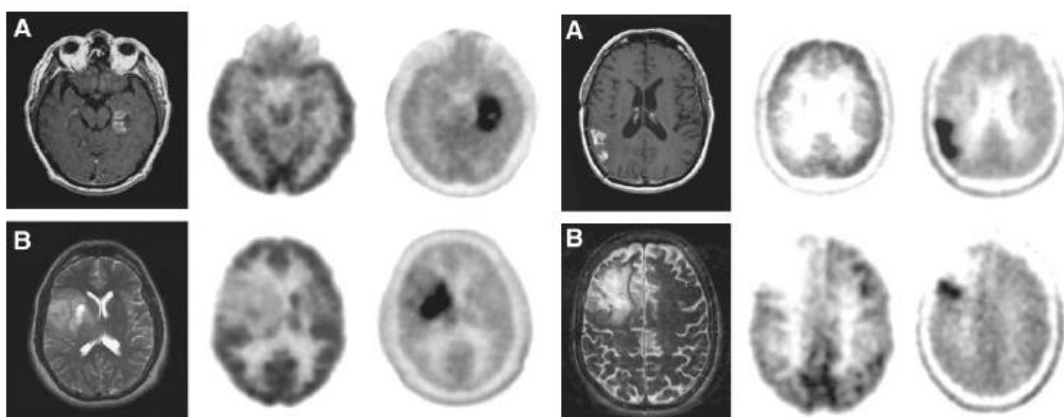


Figure 10 : I.R.M. (gauche), TEP ^{18}F FDG (milieu) et TEP ^{18}F DOPA (droite) : 1ere série : Glioblastome (A), oligodendrogliome de grade II. 2^{ème} série : récurrence de glioblastome (A) et récurrence d'oligodendrogliome de grade II. (80)

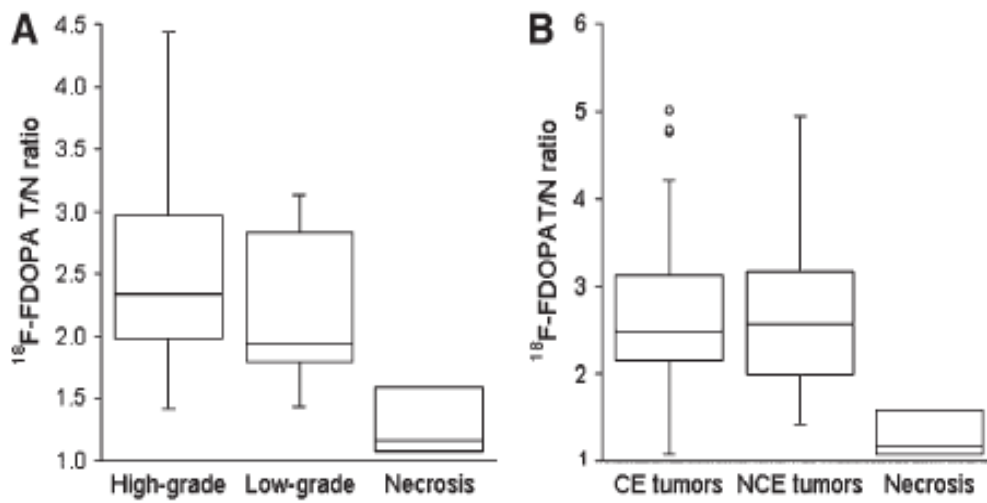


Figure 11 : boîtes à moustaches ratio tumorale/non tumorale dans les gliomes de bas grade et de haut grade et la radionécrose. Absence de différence significative entre les tumeurs gliales de haut grade et de bas grade ($p=0.4$). Différence significative entre les lésions tumorales et la radionécrose ($p<0.00001$). (A) Boîtes à moustaches du ratio tumorale/ non tumorale dans les lésions cérébrales prenant(CE) et ne prenant pas le contraste (NCE) en I.R.M. Absence de différence significative entre prise de contraste et absence de prise de contraste ($p=0.4$). Différence significative entre lésions cérébrales avec prise de contraste et radionécrose ($p<0.00001$). (80)

AUTEUR : Nom : LANDY

Prénom : Pierre

Date de Soutenance : 30 Juin 2015

Titre de la Thèse : Valeur diagnostique de la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi chez les patients suivis pour des tumeurs cérébrales : étude rétrospective à propos de 47 patients

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : DES de médecine nucléaire

Mots-clés : tumeurs cérébrales primitives / métastases cérébrales / TEMP-TDM / ^{99m}Tc -sestamibi

Résumé :

Contexte : L'imagerie morphologique n'est pas toujours performante dans le suivi des patients traités pour des tumeurs cérébrales primitives et secondaires. Nous rapportons les résultats d'une étude rétrospective évaluant la valeur diagnostique de la tomoscintigraphie au ^{99m}Tc -sestamibi couplé au scanner chez les patients suivis pour des tumeurs cérébrales primitives et secondaires.

Méthode : 101 TEMP-TDM au ^{99m}Tc sestamibi ont été réalisées chez 47 patients (17 tumeurs gliales de bas grade / 9 tumeurs gliales de haut grade / 17 métastases cérébrales). La TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestamibi est comparée au diagnostic final retenu en réunion de concertation pluridisciplinaire. Deux index de fixation ont été calculés : IF pathologique/sain correspondant au rapport de fixation entre la lésion et une région controlatérale en miroir et l'IF pathologique/référence correspondant au rapport de fixation de la lésion et d'une région saine du parenchyme cérébral à distance.

Résultats : Toutes histologies confondues, 24 examens étaient des vrais positifs et quatre des faux positifs (trois faux positifs correspondant à une colonisation médullaire d'une calcification chez un même patient et une lésion de radionécrose chez un patient suivi pour une métastase cérébrale traitée par radiochirurgie). 62 examens étaient des vrais négatifs et six des faux négatifs (cinq faux négatifs correspondant à cinq récives de tumeurs gliales de bas grade et un faux négatif dans le diagnostic initial d'un glioblastome). La sensibilité et la spécificité de la TEMP-TDM dans les tumeurs de bas grade, de haut grade et les métastases cérébrales sont respectivement de 58,3 % et 100 %, 88,9 % et 88,9 %, 100 % et 88,9 %.

Conclusion : Nos résultats confirment l'utilité de la TEMP-TDM au ^{99m}Tc sestamibi dans le suivi des tumeurs cérébrales primitives notamment de haut grade et dans les métastases cérébrales. Les deux index de fixation sont équivalents dans notre étude.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Huglo

Assesseurs : Monsieur le Professeur Pruvo
Monsieur le Docteur Reyns
Monsieur le Docteur Dubois
Madame le Docteur Hossein-Foucher