



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**RETOUR D'EXPERIENCE SUR LA TEP CEREBRALE A LA
[¹⁸F]-FLUORO-DOPA DANS LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE
RADIONECROSE ET PROGRESSION DES TUMEURS CEREBRALES
PRIMITIVES ET SECONDAIRES IRRADIEES**

Présentée et soutenue publiquement le 25/04/2019 à 18h
au Pôle Formation

Par Gauthier DELABY

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Damien HUGLO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Franck SEMAH

Monsieur le Professeur Nicolas REYNS

Madame le Docteur Raphaëlle MOUTTET-AUDOUARD

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Grégory PETYT

AVERTISSEMENT

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

GLOSSAIRE

| | |
|----------------------|---|
| ¹¹ C-MET | Methyl-[¹¹ C]-L-Méthionine |
| ¹⁸ F-DOPA | 3,4-dihydroxy-6-[¹⁸ F]-fluoro-L-phenylalanine |
| ¹⁸ F-FDG | 2-désoxy-2-[¹⁸ F]-fluoro-D-glucose |
| ¹⁸ F-FET | O-2-[¹⁸ F]-fluoroethyl-L-tyrosine |
| ¹⁸ F-FLT | 3'-desoxy-3'-[¹⁸ F]-fluorothymidine |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| BED | Biologicaly Effective Dose (Dose équivalente biologique) |
| BHE | Barrière Hémato-Encéphalique |
| EQD2 | Equivalent Total Dose in 2-Gy fraction (Dose équivalente en fraction de 2 Gy) |
| FLAIR | Fluid Attenuated Inversion Recovery |
| HR | Haute Résolution |
| IET | Irradiation Encéphalique Totale |
| IRM | Imagerie par Résonance Magnétique |
| LAT | Transporteur des Acides Aminés Lévoogyres |
| L/N | Rapport de fixation de la tumeur sur le parenchyme normal controlatéral |
| L/S | Rapport de fixation de la tumeur sur les striata |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| OR | Odds Ratio |
| PACS | Picture Archiving and Communication System |
| PD1 | Programmed Death cell 1 |
| RC | Résolution Conventionnelle |
| rCBV | Relative Cerebral Blood Volume |
| ROC | Receiver Operating Characteristic |
| SUV | Standardized Uptake Value |
| TEP | Tomographie par Emission de Positons |
| VOI | Volume Of Interest |

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| RESUME | 3 |
| I. INTRODUCTION | 4 |
| 1) Contexte | 4 |
| • Généralités sur les tumeurs cérébrales..... | 4 |
| • La radionécrose cérébrale, un diagnostic différentiel fréquent de la récurrence..... | 5 |
| • Suivi par IRM des lésions irradiées : forces et limites..... | 5 |
| • Apport de la médecine nucléaire en neuro-oncologie : du métabolisme glucidique au métabolisme des acides-aminés..... | 8 |
| • Apport de la Fluoro-DOPA dans la suspicion de récurrence des métastases : une utilisation simple et prometteuse, mais peu documentée..... | 9 |
| • Apport de la Fluoro-DOPA dans la suspicion de récurrence des gliomes..... | 10 |
| • Impression clinique après 2 ans d'expérience..... | 11 |
| 2) Objectifs | 12 |
| II. PATIENTS, MATERIEL ET METHODE | 14 |
| 1) Population | 14 |
| 2) Matériel | 14 |
| • Réalisation des examens TEP à la F-DOPA..... | 14 |
| • Paramètres de reconstruction TEP..... | 15 |
| • Analyse des images..... | 15 |
| 3) Méthode | 19 |
| • Recueil des données patients..... | 19 |
| • Prise en charge des patients au décours de l'examen..... | 21 |
| • Analyses statistiques..... | 21 |
| III. RESULTATS | 23 |
| 1) Population | 23 |
| • Répartition des patients..... | 23 |
| • Type histologique des tumeurs étudiées..... | 23 |
| • Traitements réalisés..... | 24 |
| 2) Evaluation des critères de Cicone dans notre population de métastases | 26 |
| • Obtention du gold-standard des métastases..... | 26 |
| • Evaluation des critères de Cicone..... | 26 |

| | |
|---|----|
| 3) Recherche de nouveaux seuils de fixation sur les images « Hautes Résolutions » pour les métastases | 28 |
| • Caractère prédictif des paramètres quantitatifs de l'intensité de fixation avec le diagnostic final sur la population totale des métastases | 28 |
| • Analyse des courbes ROC en "Haute Résolution" sur la population totale des métastases | 29 |
| • Analyse visuelle de la fixation par rapport aux striata | 32 |
| 4) Recherche de critères d'interprétation morphologiques dans le cadre des métastases traitées | 34 |
| 5) Importance de l'immunothérapie sur les performances de l'examen | 36 |
| • Association des paramètres quantitatifs avec le diagnostic final sur la population de métastases non traitées par immunothérapie | 36 |
| • Analyse des courbes ROC en "Haute Résolution" sur la population des métastases non traitées par immunothérapie | 38 |
| • Analyse des patients sous immunothérapie | 39 |
| 6) Description de la population de Gliomes | 43 |
| • Diagnostic final des Gliomes | 43 |
| • Analyse des glioblastomes | 45 |
| • Analyse des astrocytomes anaplasiques | 45 |
| • Analyse des oligodendrogliomes | 46 |
| IV. DISCUSSION | 49 |
| 1) Evaluation des critères de la littérature | 49 |
| 2) Adaptation des critères quantitatifs | 50 |
| 3) Impact de l'immunothérapie anti-PD1 | 51 |
| 4) Apport des autres paramètres | 53 |
| 5) Etude des gliomes | 55 |
| 6) Limites de l'étude | 56 |
| 7) Perspectives : la TEP à la FET | 57 |
| V. CONCLUSION | 59 |
| VI. REFERENCES | 60 |
| VII. ANNEXES | 66 |

RESUMÉ

Objectifs :

Nous avons évalué les performances de la TEP cérébrale à la Fluoro-DOPA dans le diagnostic différentiel entre radionécrose et progression des métastases cérébrales traitées par radiothérapie, en évaluant les critères diagnostiques proposés dans la littérature, en recherchant de nouveaux critères portant sur des paramètres morphologiques et quantitatifs en haute résolution, puis en évaluant l'impact du traitement par immunothérapie sur ces performances.

Méthode :

47 métastases cérébrales (23 patients) suspectes de récurrence sur l'IRM cérébrale ont été analysées rétrospectivement. La TEP à la [¹⁸F]-Fluoro-DOPA était réalisée avec deux protocoles de reconstruction de résolutions différentes. Les paramètres quantitatifs dérivés des SUV_{max} et SUV_{pic} de la tumeur, des striata et du parenchyme normal étaient recueillis. L'aspect morphologique de la fixation et sa correspondance avec la prise de contraste gadolinée des lésions étaient étudiés. Le diagnostic final était confirmé par l'examen histologique ou par les IRM cérébrales de suivi. L'exposition à une immunothérapie au cours du traitement était recueillie.

Résultats :

18 métastases (38%) étaient considérées en progression. Le diagnostic histologique était disponible pour 6 lésions. Les critères en « Résolution Conventiionnelle » décrits dans la littérature n'étaient pas assez performants, avec un excès de faux-positifs (sensibilité de 83% et spécificité de 38%). En « Haute Résolution », tous les paramètres quantitatifs étaient associés au diagnostic final. Le meilleur paramètre était la SUV_{pic} avec un seuil de 3,56 g/ml permettant le diagnostic de progression avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 89%. Aucun aspect morphologique n'était significativement associé à la progression tumorale. Après exclusion des patients sous immunothérapie, les performances de tous les paramètres quantitatifs s'amélioraient. Au seuil de SUV_{pic} de 3,56 g/ml, la sensibilité et la spécificité montaient à 88% et 91% respectivement pour le diagnostic de progression.

Conclusion :

La TEP à la Fluoro-DOPA est excellente pour différencier la radionécrose de la progression des métastases cérébrales. Elle peut cependant être prise en défaut en cas d'immunothérapie, justifiant la recherche de critères d'interprétation supplémentaires dans cette population.

Mots-clés : TEP ; DOPA ; Métastases cérébrales ; Radionécrose ; Immunothérapie

I. INTRODUCTION

1) Contexte

- **Généralités sur les tumeurs cérébrales**

Les tumeurs cérébrales primitives sont représentées environ à 50% par les gliomes (1,2), survenant à tout âge avec deux pics vers 20-25 ans et 60-70 ans. Leur diagnostic est obtenu par analyse anatomopathologique d'une biopsie ou exérèse chirurgicale (3). Ils sont répartis par type histologique en 4 grades selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les gliomes de bas grade (I et II) sont représentés par les astrocytomes, les oligoastrocytomes et les oligodendrogliomes. Les gliomes de haut grade, les plus fréquents, sont représentés par les gliomes anaplasiques (grade III) et les glioblastomes (grade IV). Les nouvelles classifications incluent des marqueurs de biologie moléculaire, comme la mutation IDH1 du glioblastome ou la délétion 1p/19q de l'oligodendrogliome de haut grade (classification WHO 2016 (4) – **Annexe 1**). Les survies sont très variables selon le grade, avec un pronostic très sombre en cas de glioblastome. L'attitude thérapeutique, qui dépend de ces classifications, repose sur l'exérèse chirurgicale dès qu'elle est possible, complétée par une radiothérapie et une chimiothérapie, voire d'une thérapie ciblée anti-angiogénique ou d'une immunothérapie (5–7). Cependant, malgré des traitements bien conduits, le risque de récurrence des gliomes de haut grade est majeur, voire considéré comme inéluctable pour le glioblastome.

Les métastases (tumeurs cérébrales secondaires) sont les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes, dont les pronostics fonctionnel et vital sont sombres (8). Les cancers les plus pourvoyeurs de métastases cérébrales sont les cancers broncho-pulmonaires (30 à 50% des cas), suivis des cancers du sein (10 à 20%) et des mélanomes (10 à 20%) (9,10). Leur prise en charge dépend de plusieurs facteurs : type histologique, localisation, nombre et volume des lésions, caractère symptomatique, âge et état général du patient (indice de

Karnofsky), évolution de la maladie extra-cérébrale. En France, les recommandations sont guidées par l'Association des Neuro-oncologues d'Expression Française (ANOCEF) (11–13). Cette prise en charge comprend des indications chirurgicales, de radiothérapie ou de traitement systémique, discutées en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

- **La radionécrose cérébrale, un diagnostic différentiel fréquent de la récurrence**

La radionécrose cérébrale est une complication secondaire tardive de la radiothérapie. Le phénomène pathogénique n'est pas clairement élucidé, mais comprendrait une association entre une vascularite radique, une démyélinisation par destruction des cellules gliales et une réaction immunologique (implication des facteurs VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et HIF1 α (Hypoxia Inductible Factor 1 α)) (14–16). Son incidence est variable de 7 à 24% selon la nature de la lésion irradiée. Son apparition survient tardivement, au plus tôt 3 mois après la radiothérapie et dans 80% des cas dans les 3 ans (17). Les facteurs de risque de survenue de la radionécrose sont la dose totale et la dose par fraction délivrées, le volume cérébral sain irradié, l'association à une chimiothérapie concomitante, le volume tumoral, la ré-irradiation d'une même lésion. Le diagnostic de certitude repose théoriquement sur l'analyse anatomopathologique, mais qui est en pratique rarement réalisée du fait de son caractère invasif.

- **Suivi par IRM des lésions irradiées : forces et limites**

L'IRM cérébrale est l'examen de référence pour le suivi des tumeurs cérébrales après traitement (18). Les lésions irradiées se présentent sous la forme d'une lésion bien limitée ou irrégulière, en hyposignal T1 et hypersignal T2-FLAIR, avec un rehaussement par le produit de contraste (chelates de gadolinium) en périphérie d'une zone de nécrose avasculaire donnant un aspect de « swiss cheese » ou « soap bubble » (témoin de la rupture de la Barrière Hémato-Encéphalique post-thérapeutique (19,20)), associées à un

œdème péri-lésionnel vasogénique en hypersignal T2-FLAIR. Cependant, l'aspect reste peu spécifique car ces caractéristiques sont visibles à la fois sur des lésions évolutives et sur la radionécrose. De plus, des zones d'évolutivité tumorale et de radionécrose peuvent coexister sur une même cible (21).

Plusieurs critères en IRM conventionnelle ont été évalués pour la caractérisation de l'évolutivité secondaire des métastases après radiothérapie. Le « mismatch T1/T2 », comparant le volume lésionnel en pondération T1 et T2, montrait une sensibilité de 83 à 92% et une spécificité de 91 à 100% pour le diagnostic de radionécrose (22,23). Le « Lesion Quotient », comparant les aires transversales maximales de la lésion en pondération T2 et T1, montrait une sensibilité de 80% et une spécificité de 96% pour le diagnostic de radionécrose (24), orientant vers l'importance de l'œdème développé par la lésion, mais n'a pas été confirmé par d'autres auteurs (25).

La technique fonctionnelle la plus étudiée est l'IRM de perfusion, basé sur la chute du signal T2* lors du passage du Gadolinium, permettant la mesure du volume sanguin cérébral local (augmenté au sein des tumeurs et diminué dans les zones de nécrose). Ses performances pour le diagnostic de progression tumorale sont excellentes (sensibilité de 85 à 100% et spécificité de 92 à 100% (26,27)), mais ses principales limites sont fréquentes : petites lésions, lésions hémorragiques et lésions situées près des vaisseaux normaux ou de la substance grise.

Parmi les autres techniques fonctionnelles, les séquences de diffusion montrent en théorie un Coefficient Apparent de Diffusion (ADC) plus faible pour les lésions évolutives que pour la radionécrose. Cependant, plusieurs études ont démontré sa grande variabilité, probablement en raison de coexistence de phénomènes de gliose et d'œdème vasogénique associés aux lésions (27). Les séquences de spectroscopie aident également au diagnostic en étudiant les spectres de N-Acetylaspartate (NAA), Choline, Créatinine et Lipides. Une élévation des rapports Choline/Créatinine et Choline/NAA serait en faveur d'une progression tumorale des gliomes avec une précision de 85% (28). Cependant, la technique souffre également de limites fréquentes (telles que les lésions hémorragiques ou la proximité avec les structures osseuses et aériennes), une hypothèse initiale de lésion purement tumorale (alors que la présence d'un pic de lipides en cas de nécrose peut gêner l'interprétation du spectre), une mauvaise reproductibilité (en cas de mauvaise orientation), ainsi que la perturbation des séquences par l'injection de gadolinium qui permet de localiser la lésion.

Un diagnostic fiable est indispensable à la prise en charge thérapeutique qui diffère selon que l'évolution soit liée à une radionécrose ou une évolutivité tumorale. En effet, une reprise évolutive tumorale pourra être prise en charge chirurgicalement, réirradiée selon les contraintes de doses précédemment appliquées localement, ou bénéficier d'une modification du traitement systémique. Au contraire, une radionécrose ne doit pas être réirradiée, et peut bénéficier d'un traitement médical par corticothérapie ou anti-angiogéniques, et plus rarement d'une prise en charge chirurgicale lorsqu'elle ne peut être contrôlée. La valeur pronostique du diagnostic est également d'une grande importance quant au choix des traitements systémiques qui peuvent être associés aux traitements locaux.

- **Apport de la médecine nucléaire en neuro-oncologie : du métabolisme glucidique au métabolisme des acides-aminés**

L'utilisation de la TEP au 2-désoxy-2-¹⁸F-fluoro-D-glucose (¹⁸F-FDG) a largement été décrite en neuro-oncologie, notamment dans le bilan initial du glioblastome (29,30). Cependant, sa sensibilité est limitée pour les tumeurs de bas grade et de petite taille en raison de l'hypermétabolisme physiologique de la substance grise cérébrale entraînant un mauvais rapport signal sur bruit tumoral (sur les équipements de l'époque). Le diagnostic des tumeurs cérébrales de bas grade ou des récives débutantes est alors difficile, car leur fixation est souvent inférieure ou égale à la fixation physiologique. Par ailleurs, le métabolisme des tumeurs de haut grade est très variable, notamment après traitement (31), le ¹⁸F-FDG restant à la fois un radiotracer tumoral et de l'inflammation.

L'utilisation d'analogues d'acides aminés en TEP s'est plus récemment développée (32–37), en raison de la forte affinité des tumeurs cérébrales (à la fois gliomes et des métastases) pour ces traceurs, ainsi que de l'excellent rapport signal sur bruit lié à la faible fixation cérébrale physiologique. Le radiotracer le plus largement étudié est la [methyl-¹¹C]-L-Méthionine (¹¹C-MET). Son analogie avec l'acide aminé non marqué est parfaite et son métabolisme est augmenté dans les tumeurs cérébrales (38–42). Cependant, en raison de la courte demi-vie du Carbone 11 (20 min), son utilisation en routine est limitée aux centres de médecine nucléaire disposant d'un cyclotron à proximité immédiate. Des radiotraceurs marqués au Fluor 18 (¹⁸F) ont été développés et sont plus largement disponibles, tels que la O-2-¹⁸F-fluoroethyl-L-tyrosine (¹⁸F-FET), la 3'-desoxy-3'-¹⁸F-fluorothymidine (¹⁸F-FLT) ou la 3,4-dihydroxy-6-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanine (¹⁸F-DOPA). L'utilisation de ces radiotraceurs est vivement recommandée par l'European Association for Neuro-Oncology (EANO) et le groupe de la Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) (43). Seules la DOPA et plus récemment la FET sont disponibles en routine en France.

La ^{18}F -DOPA est un analogue de la phénylalanine, transportée de façon active à travers la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) par le transporteur LAT1 (Transporteurs des Acides Aminés Lévoogyres), présent dans les cellules gliales et surexprimé dans les gliomes et les métastases cérébrales (44–47). Sa fixation intra-cérébrale physiologique se fait au niveau des striata et de la substance noire pédonculaire, gênant l'analyse des tumeurs dans ces régions (48). Elle possède l'AMM en France en neurologie dans le bilan étiologique des troubles du mouvement, ainsi qu'en oncologie dans le bilan initial des tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen et dans le bilan de suspicion de récurrence des tumeurs cérébrales. La comparaison de la ^{18}F -DOPA à la ^{18}F -MET pour la détection des tumeurs cérébrales primitives montrait des niveaux de fixation comparables et une efficacité semblable (49), sous réserve des petits effectifs et en considérant la qualité des images de l'époque.

- **Apport de la Fluoro-DOPA dans la suspicion de récurrence des métastases : une utilisation simple et prometteuse, mais peu documentée**

A notre connaissance, seules deux études se sont concentrées sur l'analyse des métastases en TEP à la Fluoro-DOPA. Dans une étude rétrospective publiée en 2014 sur 42 patients, étudiant 50 métastases traitées par radiothérapie ou radiochirurgie stéréotaxiques, Cicone et al (50) montraient d'excellentes performances de la DOPA en cas de suspicion de récurrence. Tous les paramètres quantitatifs dérivés de la SUV étaient significativement plus élevés pour les métastases en progression que pour les lésions de radionécrose. Le meilleur paramètre était le rapport de la SUV_{max} tumorale sur la SUV_{max} du parenchyme controlatéral normal (L/N_{max}), avec un seuil de 1,59 permettant le diagnostic de progression avec une sensibilité de 90%, une spécificité de 92,3% et une précision de 91,3%. Les performances de la DOPA étaient également montrées comme supérieures à

celle de l'IRM de perfusion qui obtenait une sensibilité de 86,7%, une spécificité de 68,2% et une précision de 75,6% (en utilisant le relative cerebral blood volume (rCBV)).

Dans une autre étude rétrospective publiée en 2014 également, portant sur 32 patients et étudiant 83 métastases traitées par différentes modalités de radiothérapie, Lizarraga et al (51) confirmaient également que tous les paramètres quantitatifs dérivés de la SUV étaient significativement plus élevés pour les métastases en progression que pour les lésions de radionécrose. Le rapport L/N_{max} était également le meilleur paramètre pour le diagnostic de progression, avec des performances plus faibles que celles de Cicone, puisqu'un seuil de 2,02 obtenait une sensibilité de 81,3%, une spécificité de 72,5% et une précision de 75,9%. Cependant, ils retrouvaient de meilleures performances en utilisant une échelle visuelle comparant la fixation tumorale à la fixation striatale : une fixation supérieure ou égale aux striata permettait le diagnostic de progression avec une sensibilité de 81,3%, une spécificité de 84,3% et une précision de 83,1%. Par ailleurs, la survie sans progression des patients ayant une fixation tumorale supérieure ou égale aux striata était significativement plus courte (16,7 mois versus 76,5 mois). Cependant, ces études ne prenaient pas en compte l'aspect morphologique des lésions dans la démarche diagnostique.

- **Apport de la Fluoro-DOPA dans la suspicion de récurrence des gliomes**

Concernant l'étude de la Fluoro-DOPA dans la suspicion de récurrence des gliomes, les données de la littérature sont plus vastes, mais la majorité des études mélangeaient des nouveaux gliomes avec des gliomes et des métastases récidivants. Parmi elles, l'étude de Chen et al (52) montrait en 2006 que la DOPA présentait une meilleure sensibilité que le FDG pour la visualisation des gliomes récidivants (96% et 61% respectivement). En 2010, Tripathi et al (53) retrouvaient également une supériorité de la DOPA sur le FDG, ainsi que

sur la FLT, à la fois dans le bilan initial que dans le bilan de récurrence des gliomes de haut et bas grade.

En 2013, Karunanithi et al (54) se concentraient uniquement sur 28 gliomes suspects de récurrence en comparant la DOPA et le FDG. Le FDG avait de faibles performances tous grades confondus (sensibilité de 47,6% et spécificité de 100%), qui s'amélioraient nettement pour les glioblastomes (sensibilité de 90,9% et spécificité de 100%). Les performances tous grades confondus de la DOPA étaient supérieures, avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 85,7% en utilisant le rapport du SUV_{max} tumoral sur le SUV_{max} striatal (L/S_{max}) avec un seuil à 0,5. Dans la population de glioblastomes, ce rapport avait une sensibilité et une spécificité de 100%. Leur conclusion était que la DOPA était particulièrement intéressante pour le bilan des gliomes de bas grade par rapport au FDG.

Dans une autre publication, Karunanithi et al (55) étudiaient 35 patients avec une récurrence prouvée histologiquement et comparaient la DOPA à l'IRM conventionnelle avec injection de gadolinium. Les deux modalités présentaient d'excellentes sensibilités quel que soit le grade (100% et 92,3% respectivement), mais la DOPA était plus spécifique tant pour les tumeurs de haut que de bas grade (88,9% et 44% respectivement).

- **Impression clinique après 2 ans d'expérience**

Après plus de 2 années de réalisation de la TEP à la Fluoro-DOPA dans le bilan de récurrence des tumeurs cérébrales, l'impression était que les critères que nous utilisons n'étaient pas aussi performants que la description faite dans la littérature, malgré l'application d'un protocole similaire. En effet, plusieurs patients métastatiques suspects de récurrence ont été réopérés sur la base d'images IRM douteuses mais compatibles avec une progression, associées à une hyperfixation franche des lésions par la Fluoro-DOPA

également en faveur de la progression selon les critères de la littérature. L'analyse anatomopathologique de ces patients montraient des lésions de radionécrose sans mise en évidence de cellules tumorales.

Ce défaut de spécificité de l'examen pourrait être lié à l'utilisation d'une caméra TEP de génération ultérieure, dont les meilleures capacités de détection nécessiteraient probablement de modifier les seuils permettant de mettre en évidence la progression tumorale.

Cependant, nous avons remarqué que les faux-positifs de notre examen avaient pour la majorité été traités au cours de leur évolution par immunothérapie anti-PD1 (Programmed cell Death protein 1). Ces traitements, appelés « inhibiteurs de points de contrôle immuns », favorisent la réactivation de la réponse immunitaire antitumorale cytotoxique (56). Ils sont utilisés depuis récemment dans la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires, des mélanomes et des lymphomes (57). Ils n'étaient alors pas disponibles lors du traitement des patients décrits dans notre littérature. Il est possible que ce type de traitement entraîne une réaction inflammatoire des lésions de radionécrose avec augmentation locale de la captation des acides aminés.

2) Objectifs

Le premier objectif de l'étude est de réaliser un retour sur les TEP cérébrale à la ¹⁸F-DOPA réalisées dans notre service, notamment afin d'évaluer l'application des critères diagnostiques établis par Cicone et al dans le diagnostic différentiel entre la radionécrose et la progression métastatique.

Le deuxième objectif est d'adapter éventuellement les seuils des paramètres quantitatifs du fait de l'évolution technologique, sur des images en « Haute Définition ». Nous avons également recherché des critères d'interprétation supplémentaires en étudiant l'aspect morphologique de la fixation des métastases.

Le troisième objectif est de tester l'importance d'une exposition à une immunothérapie anti-PD1 sur les résultats de l'examen.

Pour finir, du fait d'un faible effectif, nous tenterons d'évaluer les performances de l'examen dans la prise en charge thérapeutique des gliomes.

II. PATIENTS, MATERIEL ET METHODE

1) Population

Nous avons inclus rétrospectivement la totalité des patients ayant bénéficié d'une TEP à la Fluoro-DOPA dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro de Lille de Février 2016 à Novembre 2018.

Les critères d'inclusions des patients étaient :

- 1- Être adressé pour un doute à l'IRM cérébrale sur une récurrence d'une tumeur cérébrale primitive (quel que soit le grade) ou secondaire (quel que soit la néoplasie primitive) précédemment traitée par radiothérapie.
- 2- Présenter une tumeur localisée en dehors des régions striatales (fixation physiologique dans les striatum et la substance noire pédonculaire)
- 3- Disposer des données de suivi jusqu'en Janvier 2019.

Les critères d'exclusion étaient les autres indications de TEP à la Fluoro-DOPA (Bilan initial de tumeur cérébrale primitive ; Bilan d'extension de tumeur neuroendocrine ; Bilan d'hyperinsulinisme néonatal).

2) Matériel

- **Réalisation des examens TEP à la F-DOPA**

Les acquisitions étaient réalisées sur une caméra-TEP hybride mCT flow 4D 16 de SIEMENS (Knoxville, Tennessee, USA) après injection de 185 MBq de ¹⁸F-DOPA (DOPACIS®, Cis Bio International). Les images étaient acquises 20 min après l'injection, en mode 3D pour une durée de 10 min (ou adaptée si activité injectée inférieure à 185 MBq, afin de maintenir une statistique de comptage équivalente) sur l'ensemble de la boîte crânienne. Aucune prémédication par Carbidopa n'a été réalisée. Il était demandé au patient

d'être à jeun 6h avant l'examen. Une acquisition tomодensitométrique hélicoïdale de faible dose (80 kv ; 20 mAs) sans injection de produit de contraste iodé était réalisée avant l'acquisition TEP pour fournir les données de correction d'atténuation et faciliter la fusion avec l'IRM.

- **Paramètres de reconstruction TEP**

Les images étaient reconstruites selon deux méthodes de reconstruction. Les paramètres de la première reconstruction en "Résolution Conventiоnnelle" comprenaient une reconstruction itérative de type « TrueX » avec utilisation du temps de vol, comprenant 5 itérations, 21 sous-ensembles, un filtre gaussien de 5 mm, un champ de vue de 256*256 et un zoom à 1. Cette reconstruction tentait de retrouver les caractéristiques de résolution spatiale du protocole décrit par Cicone et al (50), et qui était utilisé en routine clinique pour la mesure des rapports de fixation. Les paramètres de la seconde reconstruction en "Haute Résolution" comprenaient une reconstruction itérative de type « TrueX » avec utilisation du temps de vol et modélisation de la réponse impulsionnelle du détecteur, comprenant 8 itérations, 21 sous-ensembles, un filtre gaussien de 2 mm, un champ de vue de 400*400 et un zoom à 2 (**figure 1**).

- **Analyse des images**

Le traitement des images a été réalisé sur une console Syngo.Via® de SIEMENS. Les images TEP étaient fusionnées à l'IRM cérébrale en séquence T1 avec injection de gadolinium la plus récente (selon le protocole d'acquisition local de chaque centre), afin de délimiter au mieux la localisation de la fixation par rapport à la prise de contraste gadolinée. Les images étaient d'abord fusionnées par une méthode semi-automatique, puis ajustées manuellement dans les 3 plans de l'espace si nécessaire (en se basant sur les fixations physiologiques, ainsi que sur les contours du cerveau et de la boîte crânienne).

Les caractéristiques suivantes étaient recueillies pour chaque lésion : localisation lobaire, contact ou non avec les méninges, caractère sus- ou sous-tentorial. La taille de chaque lésion était mesurée sur la séquence T1 avec injection de Gadolinium, définie par le plus grand diamètre de la lésion dans un des 3 plans orthogonaux. La taille des cavités opératoires, sans lésion morphologiquement évidente, était considérée comme non mesurable.

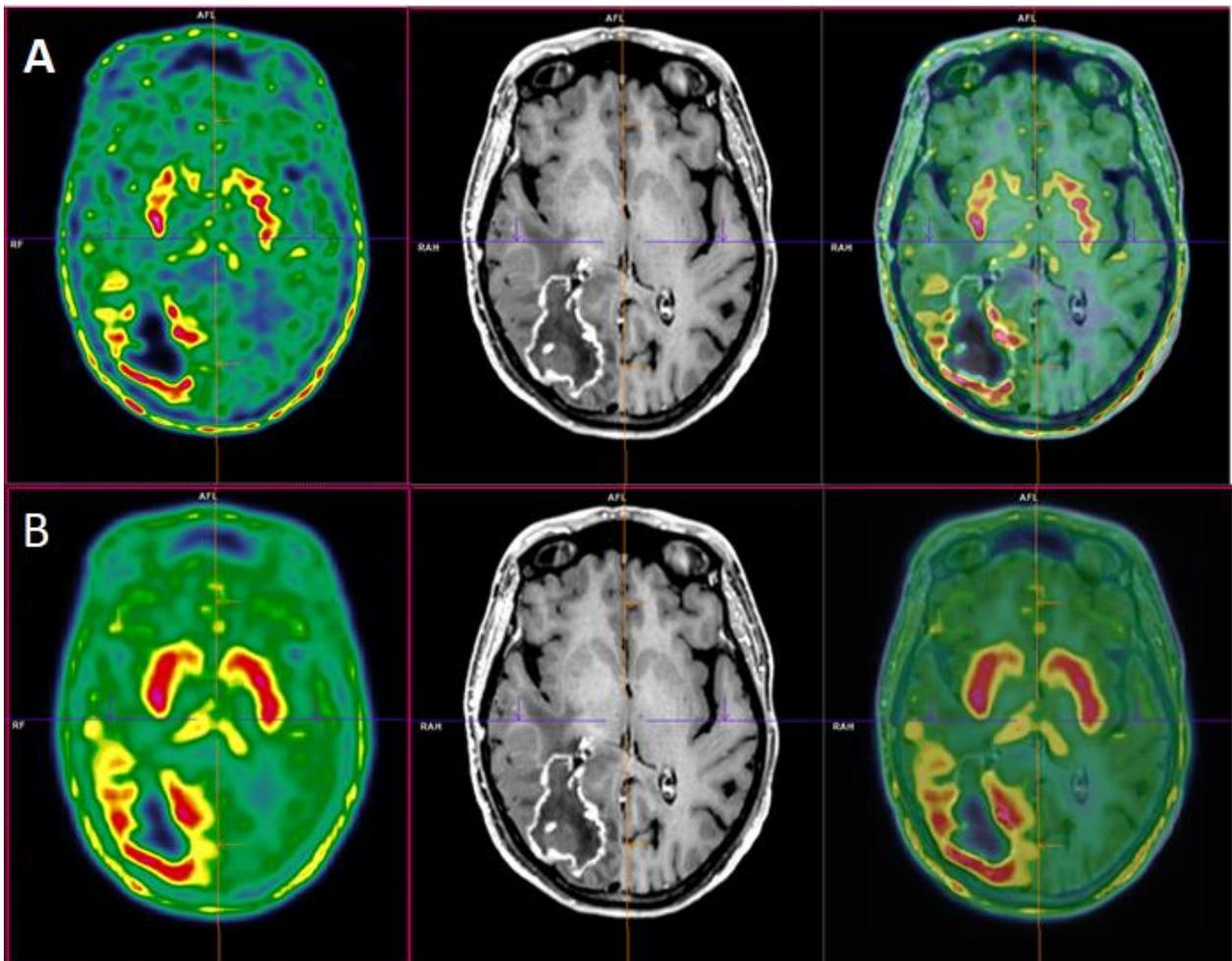


Figure 1 – Aspect visuel des images chez une patiente présentant une radionécrose du carrefour temporo-pariéto-occipital droit (TEP à gauche ; IRM au milieu ; fusion à droite)

- A : Reconstruction en « Haute Résolution »
- B : Reconstruction en « Résolution conventionnelle »

Sur les images en “Résolution Conventiionnelle”, des volumes d’intérêt (VOI) étaient tracés de façon semi-automatique et centrés sur le pic d’activité de chaque lésion. L’activité mesurée dans chaque VOI était normalisée au poids du patient et à la dose injectée pour obtenir les valeurs de la SUV (Standardized Uptake Value, en g/ml). Les paramètres mesurés comprenaient la SUV_{max} de chaque lésion, la SUV_{max} des striata et la SUV_{max} du parenchyme normal controlatéral à chaque lésion. Les rapports de fixation des SUV_{max} Lésion/Striata (L/S_{max}^{RC}) et Lésion/Parenchyme Normal (L/N_{max}^{RC}) étaient calculés. La SUV_{max} était définie comme l’activité mesurée dans le pixel d’intensité maximale.

Sur les images en “Haute Résolution”, selon la même méthodologie, les SUV_{max} et SUV_{pic} de chaque lésion, des striata et du parenchyme normal controlatéral à chaque lésion ont été mesurées. La SUV_{pic} était définie comme l’activité moyenne mesurée dans une sphère de 1 mm autour du pixel d’intensité maximale. Les rapports de fixation des SUV_{max} et SUV_{pic} Lésion/Striata (L/S_{max}^{HR} et L/S_{pic}^{HR}) et Lésion/Parenchyme Normal (L/N_{max}^{HR} et L/N_{pic}^{HR}) étaient calculés. Un score visuel comparant la fixation de chaque lésion à celle des striata était également estimé sur la reconstruction “Haute Résolution” : 0- pas de fixation / 1- fixation inférieure aux striata mais supérieure au parenchyme normal / 2- fixation égale aux striata / 3- fixation supérieure aux striata).

Pour les deux reconstructions, lorsqu’une lésion présentait plusieurs contingents avec une description séméiologique différente (fixations concordantes ou discordantes de la DOPA avec la prise de contraste gadolinée), celle-ci était segmentée en plusieurs VOI correspondant à des sous-lésions. La sous-lésion la plus représentative de la lésion globale était identifiée pour être utilisée dans les analyses par lésion.

Sur la reconstruction “Haute Résolution”, la morphologie de fixation de chaque sous-lésion a été étudiée et regroupée en 6 catégories : 0- pas de fixation / 1- fixation focale isolée / 2- fixation focale sur lésion circonférentielle (c’est à dire hyperfixation annulaire avec hypofixation centrale) / 3- fixation circonférentielle à fixation périphérique continue et homogène / 4- fixation circonférentielle à fixation périphérique discontinue et hétérogène / 5- fixation pleine (non focale) sans hypofixation centrale. La présence d’une hyperfixation du cortex cérébral normal adjacent à la tumeur était relevée. Un exemple de chaque type de lésion est représenté sur la **figure 2**.

Sur les images “Haute Résolution”, la localisation de la fixation de la DOPA de chaque sous-lésion a ensuite été comparée à la localisation exacte de la prise de contraste gadolinée pour les grouper en 5 catégories : 0- pas de fixation de la DOPA ni de prise de contraste gadolinée (G-/D-) / 1- fixation de la DOPA sans prise de contraste gadolinée (G-/D+) / 2- prise de contraste gadolinée sans fixation de la DOPA (G+/D-) / 3- fixation de la DOPA correspondant strictement à la prise de contraste gadolinée sous-jacente (G+/D+) / 4- fixation de la DOPA plus étendue que la prise de contraste gadolinée sous-jacente (G+/D+e). Un exemple de chaque type de lésion est représenté dans la **figure 2**.

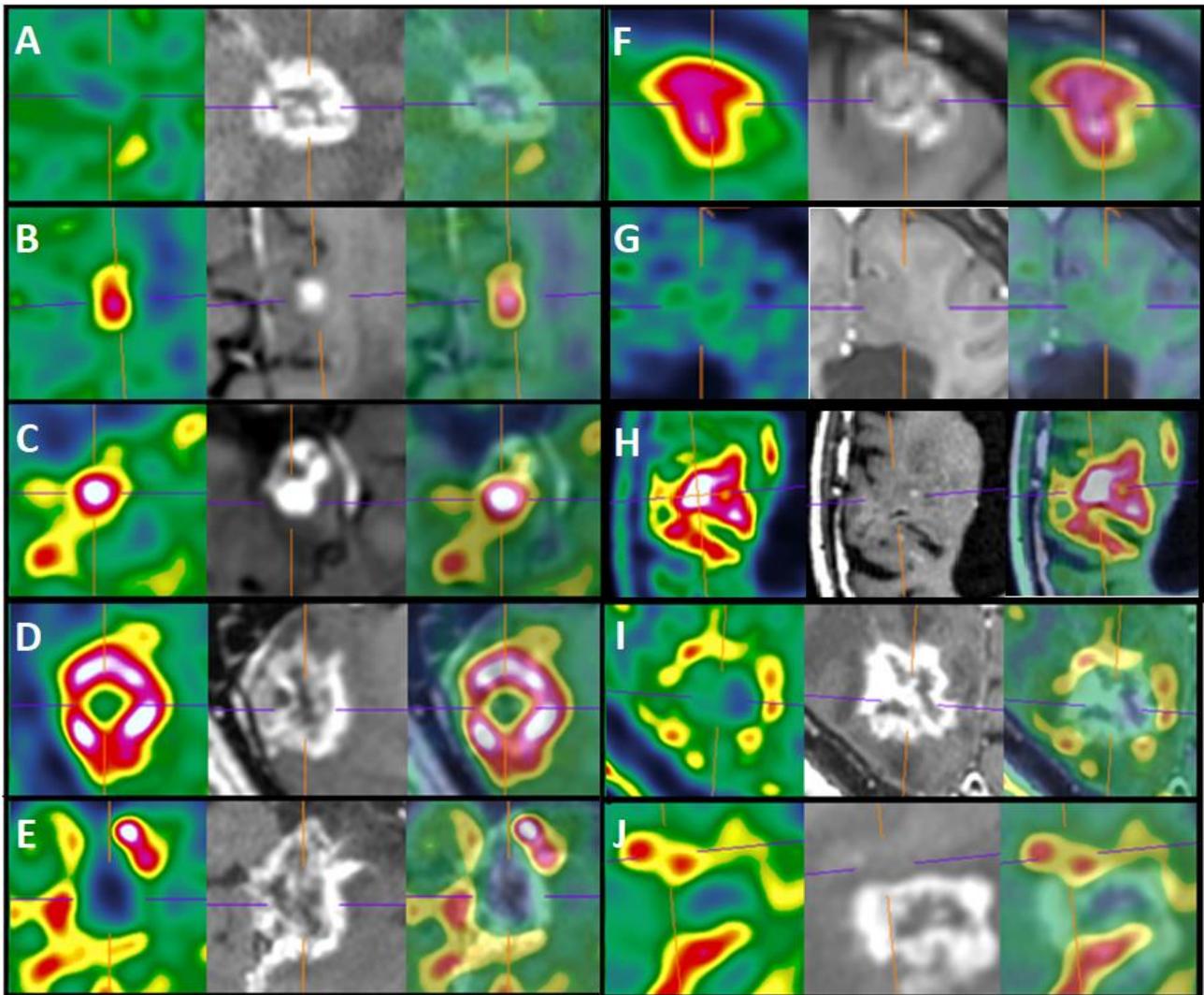


Figure 2 – Aspect de la fixation sur les coupes TEP (gauche), IRM (milieu) et fusion TEP-IRM (droite)

- **Morphologie de fixation** : pas de fixation (A) ; fixation focale isolée (B) ; fixation focale sur lésion circonférentielle (C) ; fixation circonférentielle homogène (D) ; fixation circonférentielle hétérogène (E) ; fixation pleine (F)
- **Concordance entre DOPA et Gadolinium** : DOPA – et Gado – (G) ; DOPA + et Gado – (H) ; DOPA – et Gado + (A) ; DOPA + et Gado + (D) ; DOPA + et Gado + avec DOPA plus étendue (I)
- **Hyperfixation corticale adjacente** (J)

3) Méthode

- **Recueil des données patients**

Les données démographiques, de traitement et de suivi ont été collectées dans le dossier-patient du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille, à partir des comptes-rendus de consultation de neurochirurgie, neuro-oncologie ou radiothérapie, d'IRM et des Réunions de Consultation Pluridisciplinaire de neuro-oncologie. Lorsque les données n'étaient pas disponibles, nous avons contacté les centres d'oncologie, de radiothérapie et

d'imagerie médicale en périphérie de Lille (Centre Oscar Lambret de Lille, Centre Hospitalier de Douai, Centre Léonard de Vinci de Douai, Centre Hospitalier de Béthune, Centre Pierre et Marie Curie de Béthune). Les données d'imagerie par IRM étaient toutes disponibles dans le PACS du CHRU de Lille.

Les données démographiques concernaient l'âge et le sexe du patient, le type histologique et la localisation de la tumeur.

Pour chaque lésion, la date de l'IRM cérébrale établissant le diagnostic d'apparition, ainsi que celle évoquant la suspicion de récurrence étaient recueillies. Les modalités de traitement de chaque lésion étaient recueillies : date de son exérèse chirurgicale si réalisée, modalités de chacune des radiothérapies effectuées (type, dose totale et fractionnement), date de la dernière séance de radiothérapie, éventuel intervalle entre chaque radiothérapie. Les délais entre la fin de la dernière séance de radiothérapie et la réalisation de la TEP DOPA, ainsi qu'entre l'IRM cérébrale évoquant la suspicion de récurrence et la TEP DOPA étaient calculés. Les antécédents de traitement systémique par immunothérapie anti-PD1 (Nivolumab®, Pembrolizumab®) avant ou pendant la réalisation de la TEP étaient recueillis.

Afin de rendre homogène les doses reçues par chaque lésion, et pour limiter le nombre de variable à analyser, la Dose Biologique Efficace (BED) reçue a été calculée selon un modèle linéaire quadratique ($BED = \text{dose totale} * [1 + (\text{dose}/\text{fraction}) / (\alpha/\beta)]$) avec le rapport $\alpha/\beta = 3$ pour le système nerveux central), puis convertie en Dose Équivalente par fractions de 2 Grays ($EQD2 = BED / [1 + 2 / (\alpha/\beta)]$). Si une lésion avait été irradiée à plusieurs reprises, les EQD2 étaient additionnées pour obtenir la dose équivalente totale. Les valeurs des BED et EQD2 pour chaque dose et fractionnement sont disponibles en **Annexe 2**.

- **Prise en charge des patients au décours de l'examen**

En routine, les examens TEP étaient interprétés selon les critères diagnostiques définis par Cicone et al (50), évoquant le diagnostic de progression tumorale des métastases sur l'analyse visuelle et quantitative (rapport de la SUV_{max} tumorale sur la SUV_{max} du parenchyme normal controlatéral $> 1,59$ avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 91% ; rapport de la SUV_{max} tumorale sur la SUV_{max} striatale $> 0,75$ avec une sensibilité de 85% et spécificité de 73%).

Selon le protocole Lillois usuel, les patients étaient surveillés cliniquement après traitement et par IRM tous les 3 mois, sauf en cas d'évolution clinique défavorable. Le diagnostic de progression de la lésion était posé soit par l'analyse anatomopathologique chez les patients ayant bénéficié d'une reprise chirurgicale, soit par le suivi radiologique en cas d'augmentation de taille ou modification morphologique constatée sur les IRM cérébrales de suivi, et confirmée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. Le diagnostic de radionécrose était posé soit par l'analyse anatomopathologique chez les patients ayant bénéficié d'une reprise chirurgicale, soit par le suivi radiologique devant une stabilité ou diminution de taille constatée sur les IRM cérébrales de suivi. Les imageries des lésions les plus douteuses ou complexes ont été relues par un neuroradiologue afin d'assurer la caractérisation des zones les plus suspectes de récurrence.

- **Analyses statistiques**

L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHRU de Lille. Les statistiques descriptives ont été réalisées sur la population de métastases et sur la population de gliomes. Les données qualitatives sont présentées en effectif et en pourcentage. Les données

quantitatives sont exprimées par la médiane et l'étendue. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk.

Pour évaluer les associations entre le diagnostic final et les paramètres quantitatifs et morphologiques, nous avons utilisé un modèle linéaire mixte généralisé (distribution binomiale, fonction log-link) incluant les patients comme effets aléatoires pour prendre en compte la corrélation entre les mesures répétées (plusieurs lésions par patient). Les Odds Ratios (OR) ont été estimés avec un intervalle de confiance à 95%. Pour choisir le meilleur modèle statistique sur les données, nous nous sommes basés sur la valeur de l'AIC (Akaike Information Criterion), en sélectionnant le modèle dont l'AIC était le plus faible.

La capacité des paramètres quantitatifs des métastases à discriminer le diagnostic final a été évaluée par l'aire sous la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) et la valeur seuil qui maximise le critère de Youden a été déterminée. Afin de tenir compte de la corrélation entre les mesures répétées d'un même patient, les courbes ROC ont été calculées à partir des probabilités marginales estimées par un modèle linéaire généralisée mixte (distribution binomial et fonction de lien logit) incluant un effet aléatoire patient. Ces analyses ont été réalisées sur la population des métastases avec et sans les patients avec immunothérapie. Le seuil de significativité retenu est fixé à 5%.

III. RESULTATS

1) Population

- **Répartition des patients**

74 patients ont bénéficié d'une TEP à la Fluoro-DOPA dans le service de médecine nucléaire de Lille entre Février 2016 et Novembre 2018. 39 patients ont été exclus : 21 bilans initiaux de gliome, 7 bilans d'extension de tumeur neuroendocrine, 4 bilans d'hyperinsulinisme néonatal, 7 suspicions de récurrence de tumeur cérébrale primitive ou secondaire dont le suivi et diagnostic final n'étaient pas disponibles (**figure 3**). 35 patients ont donc été inclus (14 hommes et 21 femmes ; âge médian de 58 ans ; étendue 19 - 78 ans). Le détail des caractéristiques des patients et des données histologiques de leurs néoplasies est résumé dans le **tableau 1**.

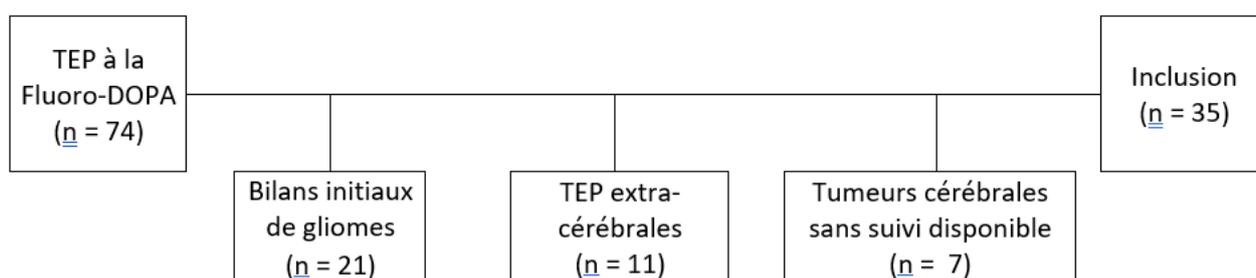


Figure 3 : Diagramme de flux des patients

- **Type histologique des tumeurs étudiées**

12 patients étaient atteints d'une tumeur cérébrale primitive de grade 2 ou supérieur selon la classification OMS : 6 oligodendrogliomes (grade 2), 2 astrocytomes anaplasiques (grade 3) et 4 glioblastomes (grade 4). 23 patients étaient atteints d'une ou plusieurs métastases cérébrales (47 lésions au total, entre 1 à 7 lésions par patient et une moyenne de 2 lésions par patient). Les néoplasies primitives se composaient de 16 cancers broncho-pulmonaires (70% : 13 adénocarcinomes, 1 carcinome épidermoïde, 2 cancers bronchiques à petites cellules), 3 adénocarcinomes mammaires (13%), 1 carcinome vésical (4%), 1

adénocarcinome ovarien (4%) et 2 adénocarcinomes de primitifs inconnus (9%). Le délai médian entre la réalisation de l'IRM et la TEP était de 19 jours.

Tableau 1 - Caractéristiques démographiques et histologiques (par patient)

| | | Total (n=35) | Métastases (n=23) | Gliomes (n=12) |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------|-------------------|----------------|
| Sexe | Hommes | 14 (40%) | 10 (43%) | 4 (33%) |
| | Femmes | 21 (60%) | 13 (57%) | 8 (67%) |
| Age (années) | | 58 (19-78) | 63 (37-78) | 47 (19-70) |
| Organe primitif (métastases) | Poumon | . | 16 (70%) | . |
| | Sein | . | 3 (13%) | . |
| | Ovaire | . | 1 (4%) | . |
| | Vessie | . | 1 (4%) | . |
| | Inconnu | . | 2 (9%) | . |
| Nombre de métastases | | . | 1 (1-7) | . |
| Grade (Gliomes) | II - Oligodendrogliome | . | . | 6 (50%) |
| | III - Gliome anaplasique | . | . | 2 (17%) |
| | IV - Glioblastome | . | . | 4 (33%) |
| Délai IRM-TEP (jours) | | 19 (0-63) | 22 (0-63) | 12,5 (0-54) |

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et proportion. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane et étendue.

- **Traitements réalisés**

17 métastases (29,8%) et 9 gliomes (75%) ont été pris en charge chirurgicalement par exérèse complète. Seuls 3 gliomes n'ont pas été traités par radiothérapie (gliomes de grade 2 opérés). Toutes les autres lésions ont ensuite été traitées par radiothérapie selon les protocoles locaux de chaque centre. Les modalités utilisées étaient la radiochirurgie stéréotaxique (Gammaknife), la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (Cyberknife), la radiothérapie conformationnelle conventionnelle et l'Irradiation Encéphalique Totale (IET). Les caractéristiques de localisation et de traitement sont résumées dans le **tableau 2** et les données de radiothérapie sont disponibles dans le **tableau 3**. Le détail du traitement de chaque lésion est disponible en **Annexes 3A** (métastases) et **3B** (gliomes).

Au cours de leur évolution, 9 lésions (3 gliomes et 6 métastases) ont nécessité une nouvelle irradiation, avec un délai médian de 18 mois entre les 2 traitements. La dose EQD2 médiane par lésion était de 65 Gy (étendue 29 - 280 Gy) pour les métastases, et de 63 Gy (étendue 54 - 146 Gy) pour les gliomes. Le délai médian entre la fin de la radiothérapie et la réalisation de la TEP DOPA, calculé pour chaque lésion, était de 12 mois.

Tableau 2 - Caractéristiques de localisation et de traitement (par lésion)

| | | Total (n=61) | Métastases (n=47) | Gliomes (n=14) |
|--|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Localisation | Sus-tentorielle | 49 (80,3%) | 35 (74,5%) | 14 (100%) |
| | Sous-tentorielle | 12 (19,7%) | 12 (25,5%) | 0 (0%) |
| Proximité des méninges | Oui | 29 (47,5%) | 23 (48,9%) | 6 (42,9%) |
| | Non | 32 (52,5%) | 24 (51,1%) | 8 (57,1%) |
| Taille (mm) | | 17,5 (3-56) | 18,5 (3-56) | 13 (5-50) |
| Nombre de lésions non mesurables | | 11 (18%) | 3 (7%) | 8 (57%) |
| Exérèse chirurgicale | Oui | 25 (41%) | 13 (27,7%) | 12 (85,7%) |
| | Non | 36 (59%) | 34 (72,3%) | 2 (14,3%) |
| Type de radiothérapie | Gammaknife | 10 (16,7%) | 10 (20,8%) | 0 (0%) |
| | Cyberknife | 22 (36%) | 22 (45,8%) | 0 (0%) |
| | Conventionnelle | 8 (13,1%) | 2 (4,2%) | 6 (42,8%) |
| | IET | 8 (13,3%) | 8 (16,7%) | 0 (0%) |
| | Gammaknife x2 | 1 (1,7%) | 1 (2,1%) | 0 (0%) |
| | Cyberknife x2 | 4 (6,7%) | 4 (8,3%) | 0 (0%) |
| | Cyberknife + Conventionnelle | 3 (5%) | 0 (0%) | 3 (25%) |
| | Cyberknife + IET | 1 (1,7%) | 1 (2,1%) | 0 (0%) |
| | Aucune | 3 (5%) | 0 (0%) | 3 (25%) |
| | Nombre de lésions réirradiées | | 9 (14,7%) | 6 (12,8%) |
| Délai entre deux irradiations (mois) | | 18 (9-93) | 17,5 (9-73) | 92 (14-93) |
| EQD2 (Gy) | | 65 (29-280) | 65 (29-280) | 63 (54-146) |
| Délai entre radiothérapie et TEP (mois) | | 12 (2-292) | 12 (2-38) | 14 (2-292) |
| Délai de suivi jusqu'à évènement/censure (mois) | | 8,9 (1,8-134) | 8,92 (1,8-134) | 9,2 (1,9-46,9) |

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage de la population de la colonne. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane et étendue.

IET = Irradiation Encéphalique Totale

EQD2 = Equivalent Biologique de dose par fraction de 2 Gy

Tableau 3 - Données de radiothérapie (par lésion)

| | n | Dose (Gy) | Nombre de fractions | BED (Gy) | EQD2 (Gy) |
|--|----|------------|---------------------|---------------|--------------|
| Gammaknife | 11 | 25 (20-25) | 1* | 233 (153-233) | 140 (92-140) |
| Cyberknife | 36 | 27 (24-37) | 3 (1-9) | 108 (48-216) | 65 (29-130) |
| Radiothérapie conventionnelle | 12 | 60 (30-60) | 30 (10-33) | 100 (60-104) | 60 (36-66) |
| Irradiation Encéphalique Totale | 9 | 30* | 10* | 60* | 36* |

Les données sont exprimées en Médiane et Etendue

* valeur constante pour toutes les lésions

2) Evaluation des critères de Cicone dans notre population de métastases

- Obtention du gold-standard des métastases**

6 métastases (chez 6 patients) ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale, avec un délai médian entre la TEP et la chirurgie de 89 jours (étendue 23-183 jours). Le diagnostic des 41 autres métastases a été confirmé par le suivi clinico-radiologique. 18 (38%) ont été considérées en progression, avec un délai médian avant progression de 5,3 mois (étendue 3,7-134 mois). Parmi les 6 patients opérés, l'analyse anatomopathologique a confirmé la progression tumorale pour 2 d'entre eux, mais retrouvait des lésions de radionécrose sans mise en évidence de cellules tumorales pour les 4 autres (**tableau 4**).

Tableau 4 - Diagnostic final et confirmation des métastases (par lésion)

| | Suivi / Imagerie | Anatomopathologie | Total |
|---------------------|------------------|-------------------|----------|
| Radionécrose | 25 | 4 | 29 (62%) |
| Progression | 16 | 2 | 18 (38%) |
| Total | 41 (87%) | 6 (13%) | 47 |

- Evaluation des critères de Cicone**

En utilisant les critères diagnostiques définis par Cicone et al (50) (analyse globale pour une lésion, en utilisant la SUV_{max} tumorale, striatale et du parenchyme normal en "Résolution Conventionnelle"), l'application d'un seuil de 1,59 au rapport L/N_{max}^{RC} permettait de diagnostiquer 12 progressions sur 18 (sensibilité de 67% et valeur prédictive positive de

58%) et 20 radionécroses sur 29 (spécificité de 69% et valeur prédictive négative de 77%). L'application d'un seuil de 0,75 au rapport L/S_{\max}^{RC} permettait de diagnostiquer 15 progressions sur 18 (sensibilité de 83% et valeur prédictive positive de 31%) et 11 radionécroses sur 29 (spécificité de 38% et valeur prédictive négative 79%). L'application de ces mêmes critères à l'analyse par sous-lésion ne permettait pas une amélioration significative des performances diagnostiques.

Dans notre échantillon, l'augmentation de la SUV_{\max} et des rapports L/N_{\max}^{RC} et L/S_{\max}^{RC} était associée significativement à la progression tumorale (**tableau 5A**). Notamment, l'Odds Ratio (OR) du rapport L/N_{\max}^{RC} était estimé à 13,8 (IC95 = [1,7 – 110], $p = 0,0146$), c'est-à-dire que l'augmentation d'un point de ce rapport induit un risque 13,8 fois plus important de progression que de radionécrose.

L'analyse des courbes ROC des paramètres quantitatifs en "Résolution Conventionnelle" des sous-lésions mettait en évidence une amélioration des performances diagnostiques de l'examen en augmentant les seuils (**tableau 6A**). Un rapport L/N_{\max}^{RC} supérieur à 1,74 permettait alors le diagnostic de progression avec une sensibilité de 65% et une spécificité de 89%. Un rapport L/S_{\max}^{RC} supérieur à 0,9 permettait alors le diagnostic de progression avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 73% (**figure 4**). Cependant, ces performances diagnostiques restent insuffisantes pour orienter le diagnostic de façon fiable.

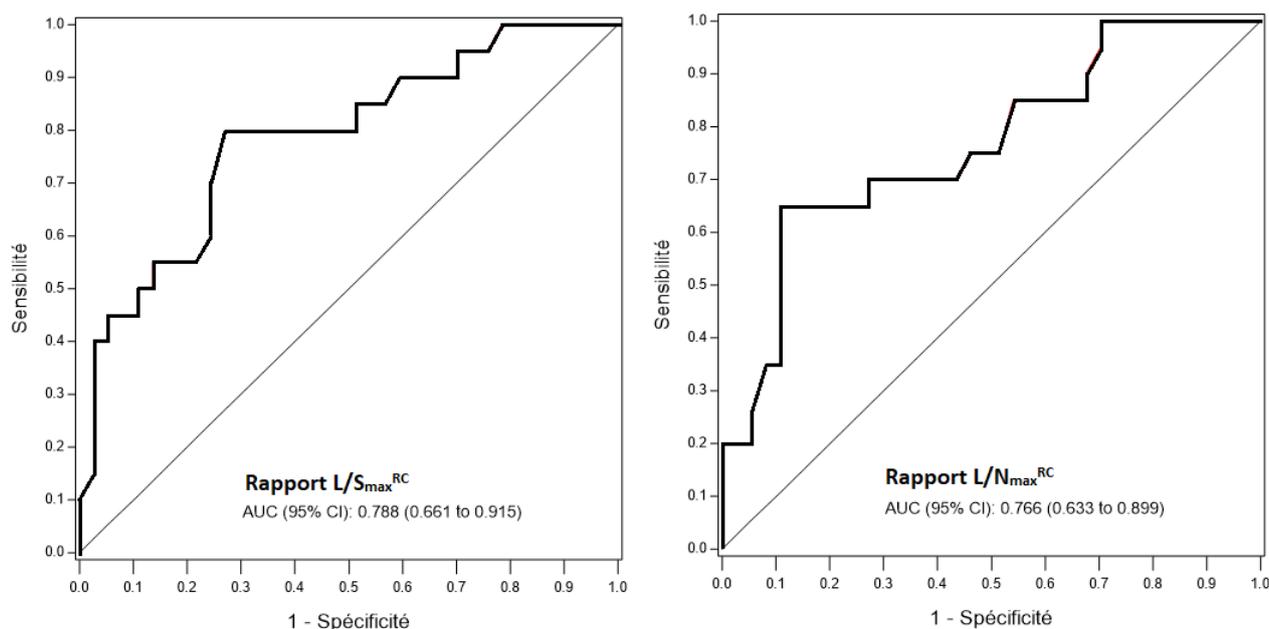


Figure 4 – Courbes ROC en « Résolution Conventionnelle » des rapports L/S_{\max}^{RC} et L/N_{\max}^{RC}

3) Recherche de nouveaux seuils de fixation sur les images « Hautes Résolutions » pour les métastases

- **Caractère prédictif des paramètres quantitatifs de l'intensité de fixation avec le diagnostic final sur la population totale des métastases**

Tous les paramètres quantitatifs en « Haute Résolution » étaient significativement associés au diagnostic de progression dans la population totale de métastases (**tableau 5A**). Les paramètres relatifs à la SUV_{pic} avaient l'association la plus forte par rapport aux paramètres relatifs à la SUV_{\max} quelle que soit la résolution. L'Odds Ratio de la SUV_{pic}^{HR} était estimé à 5 (IC95 = [1,7 – 14,5], $p = 0,0039$) pour l'augmentation d'une unité du paramètre, correspondant à un risque de progression 5 fois plus élevé à chaque augmentation de 1 point de la SUV_{pic}^{HR} . L'Odds Ratio du rapport L/S_{pic}^{HR} était estimé à 1,67 (IC95 = [1,16 – 2,40], $p = 0,0075$) pour l'augmentation de 0,1 unité du rapport. L'amplitude des intervalles de confiance est expliquée par notre effectif limité.

Par ailleurs, les paramètres relatifs à la SUV_{max} en « Haute Résolution » présentait un Odds Ratio plus faible qu'en « Résolution Conventionnelle », expliqué par les valeurs de SUV_{max} plus élevées en « Haute Résolution » du fait de la diminution de l'effet de volume partiel. La SUV_{max}^{RC} médiane était de 3,3 g/ml (étendue 1,5-5,9) et la SUV_{max}^{HR} médiane était de 4,6 g/ml (étendue 2,0-9,4).

- **Analyse des courbes ROC en “Haute Résolution” sur la population totale des métastases**

Le paramètre quantitatif montrant les meilleures performances était la SUV_{pic}^{HD} , avec un seuil à 3,56 g/ml permettant le diagnostic de progression avec une sensibilité de 80%, une spécificité de 89%, une valeur prédictive positive de 80%, une valeur prédictive négative de 89% et une précision de 86%. La SUV_{max}^{HD} présentait également de bonnes performances, avec un seuil à 5,58 g/ml permettant le diagnostic de progression avec une sensibilité de 80%, une spécificité de 86%, une valeur prédictive positive de 76%, une valeur prédictive négative de 89% et une précision de 84%. Les performances des rapports L/N_{max}^{HD} , L/S_{max}^{HD} , L/N_{pic}^{HD} et L/S_{pic}^{HD} restaient bonnes mais plus faibles, avec des précisions respectives de 72%, 72%, 77% et 74% (**tableau 6A et figure 5**).

Tableau 5 - Paramètres quantitatifs des métastases et association avec le diagnostic final

| | | A : Population Totale | | | | | B : Population sans Immunothérapie | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|---------|-------|--------|--------------------|------------------------------------|---------|-------|-------|--------|
| | | Médiane (étendue) | OR | IC95% | | p | Médiane (étendue) | OR | IC95% | | p |
| | | | | Inf | Sup | | | | Inf | Sup | |
| Résolution Conventionnelle | SUV_{max} | 3,3 (1,5-5,9) | 3,4 * | 1,5 | 8 | 0,0058 | 3,54 (1,52 - 5,88) | 5,5 | 1,7 | 18,2 | 0,0074 |
| | Rapport SUV_{max} L/N | 1,52 (0,59-2,61) | 13,8 * | 1,7 | 110 | 0,0146 | 1,52 (0,59 - 2,61) | 238,7* | 3,5 | 100 | 0,0134 |
| | | | 1,30 ** | 0,06 | 1,60 | 0,0146 | | 1,73 ** | 1,13 | 2,63 | 0,0134 |
| | Rapport SUV_{max} L/S | 0,86 (0,32-1,47) | 65,1 * | 2,8 | 1000 | 0,0109 | 0,86 (0,32 - 1,47) | 1000* | 11,1 | 1000 | 0,0082 |
| | | | 1,52 ** | 1,11 | 2,08 | 0,0109 | | 2,3 ** | 1,27 | 4,16 | 0,0082 |
| Haute Résolution | SUV_{max} | 4,6 (2,0-9,4) | 2,1 * | 1,3 | 3,4 | 0,0055 | 5,01 (2,01 - 9,4) | 2,5 | 1,3 | 5 | 0,0098 |
| | Rapport SUV_{max} L/N | 1,72 (0,62-3,37) | 9,9 * | 1,8 | 55 | 0,0104 | 1,76 (0,62 - 3,37) | 33,3* | 2,5 | 443,7 | 0,0105 |
| | | | 1,25 ** | 1,06 | 1,50 | 0,0104 | | 1,42 ** | 1,1 | 1,84 | 0,0105 |
| | Rapport SUV_{max} L/S | 0,90 (0,31-1,70) | 28,6 * | 2,4 | 343,5 | 0,0098 | 0,91 (0,31 - 1,7) | 452,9* | 6,8 | 1000 | 0,0065 |
| | | | 1,40 ** | 1,09 | 1,79 | 0,0098 | | 1,84 ** | 1,21 | 2,8 | 0,0065 |
| | SUV_{pic} | 3,1 (1,4-5,1) | 5 * | 1,7 | 14,5 | 0,0039 | 3,18 (1,43 - 5,08) | 8 | 1,9 | 34,3 | 0,0072 |
| | Rapport SUV_{pic} L/N | 1,55 (0,69-2,24) | 35,4 * | 3,1 | 405,5 | 0,0055 | 1,58 (0,69 - 2,24) | 575,9* | 7,2 | 1000 | 0,0066 |
| | | | 1,43 ** | 1,12 | 1,82 | 0,0055 | | 1,89 ** | 1,22 | 2,92 | 0,0066 |
| Rapport SUV_{pic} L/S | 0,88 (0,44-1,42) | 168,1 * | 4,3 | 1000 | 0,0075 | 0,89 (0,44 - 1,42) | 1000* | 20,9 | 1000 | 0,009 | |
| | | | 1,67 ** | 1,16 | 2,40 | 0,0075 | | 2,97 ** | 1,35 | 6,5 | 0,009 |

OR = Odds Ratio / * = une augmentation de 1 unité du paramètre augmente le risque de progression de 1 OR / ** = une augmentation de 0,1 unité du paramètre augmente le risque de progression de 1 OR

IC95% = Intervalle de confiance à 95% (Sup = borne supérieure ; Inf = borne inférieure)

p significatif si inférieur à 0,05

L/N = rapport lésion sur parenchyme normal

L/S = rapport lésion sur striata

SUV_{max} et SUV_{pic} exprimées en g/ml

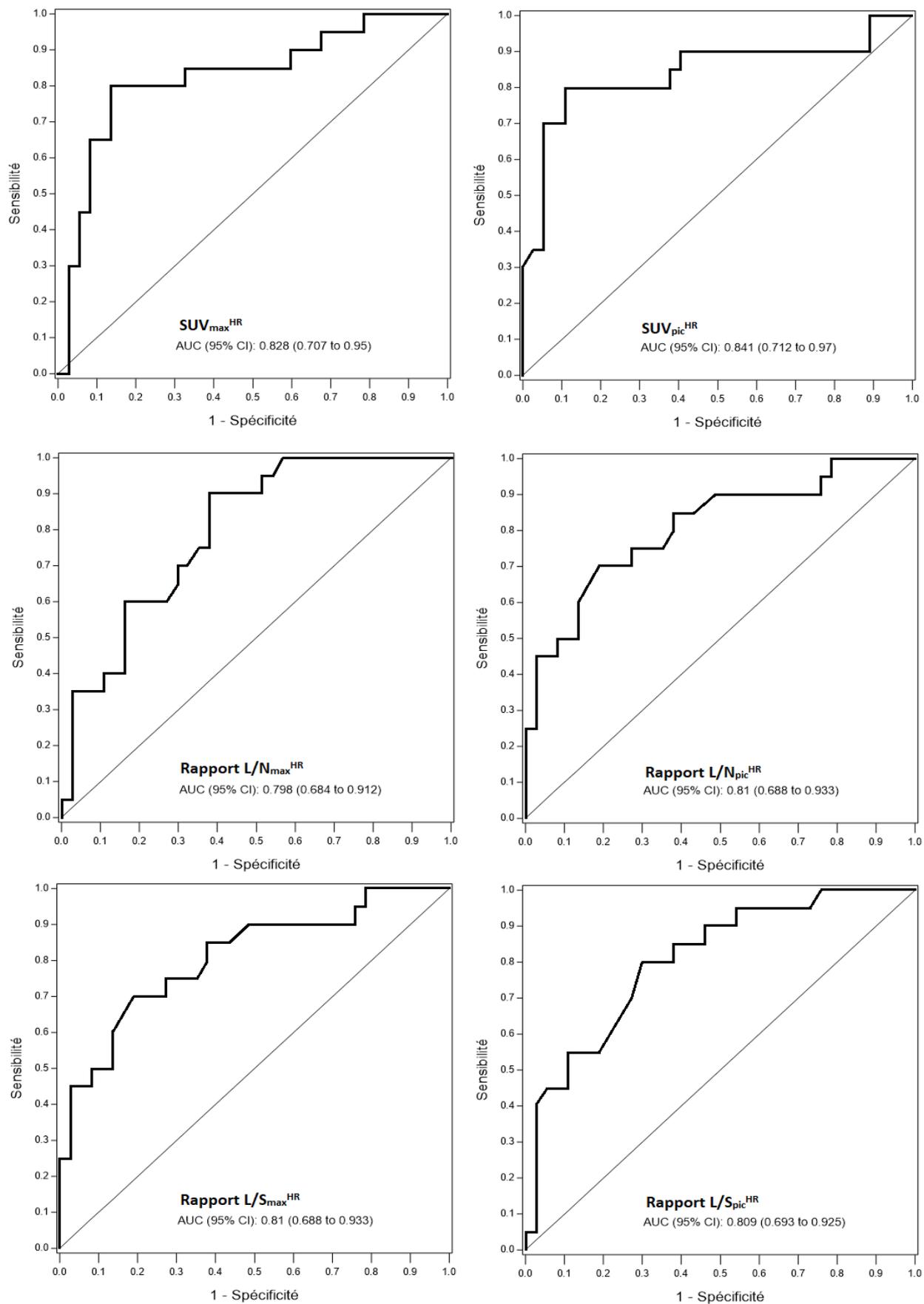


Figure 5 : courbes ROC des paramètres quantitatifs en « Haute Résolution » dans la population totale des métastases

- **Analyse visuelle de la fixation par rapport aux striata**

L'analyse statistique de la fixation visuelle de la tumeur par rapport aux striata a nécessité un regroupement en 2 classes plutôt que 4 en raison d'un faible effectif par classe : fixation inférieure aux striata versus fixation égale ou supérieure aux striata. Une association significative avec le diagnostic final était trouvée : le risque de progression était significativement plus élevé pour les lésions présentant une fixation supérieure ou égale aux striata (OR = 17,6 ; IC95% [3,2 – 95,6] ; p = 0,0016). Dans notre échantillon, cette échelle visuelle permet alors le diagnostic de progression tumorale avec une sensibilité de 85%, une spécificité de 76%, une valeur prédictive positive de 65%, une valeur prédictive négative de 90% et une précision de 79%.

Une association non significative (p = 0,0681) avec le diagnostic final était observée en réalisant un regroupement en classe « pas de fixation » versus « fixation supérieure au parenchyme normal » (**tableau 8**).

Tableau 6 - Performances diagnostiques des paramètres quantitatifs

| Paramètre | | A : Population totale | | | | | | | B : Population sans Immunothérapie | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|------------------------------------|-------|-----|------|------|-----|-----|
| | | Seuil | AUC | Se | Sp | VPP | VPN | Pré | Seuil | AUC | Se | Sp | VPP | VPN | Pré |
| Résolution conventionnelle | SUV _{max} | 4,12 | 0,809 | 75% | 89% | 79% | 87% | 84% | 4,12 | 0,858 | 82% | 91% | 88% | 87% | 87% |
| | Rapport SUV _{max} L/N | 1,74 | 0,766 | 65% | 89% | 76% | 83% | 81% | 1,74 | 0,853 | 71% | 100% | 100% | 81% | 87% |
| | Rapport SUV _{max} L/S | 0,9 | 0,788 | 82% | 73% | 62% | 87% | 75% | 0,9 | 0,898 | 88% | 86% | 83% | 90% | 87% |
| Haute résolution | SUV _{max} | 5,58 | 0,828 | 80% | 86% | 76% | 89% | 84% | 5,58 | 0,893 | 88% | 91% | 88% | 91% | 90% |
| | Rapport SUV _{max} L/N | 1,67 | 0,798 | 90% | 62% | 56% | 92% | 72% | 1,68 | 0,857 | 94% | 64% | 67% | 93% | 77% |
| | Rapport SUV _{max} L/S | 0,88 | 0,783 | 90% | 62% | 56% | 92% | 72% | 0,99 | 0,888 | 82% | 86% | 82% | 86% | 87% |
| | SUV _{pic} | 3,56 | 0,841 | 80% | 89% | 80% | 89% | 86% | 3,56 | 0,876 | 88% | 91% | 88% | 91% | 90% |
| | Rapport SUV _{pic} L/N | 1,69 | 0,81 | 70% | 81% | 67% | 83% | 77% | 1,69 | 0,9 | 76% | 86% | 81% | 82% | 82% |
| | Rapport SUV _{pic} L/S | 0,91 | 0,809 | 80% | 70% | 59% | 87% | 74% | 0,91 | 0,91 | 88% | 82% | 79% | 90% | 85% |

AUC = aire sous la courbe ; Se = Sensibilité ; Sp = Spécificité ; VPP = Valeur Prédictive Positive ; VPN = Valeur Prédictive Négative ; Pré = Précision

L/N = rapport lésion / parenchyme normal ; L/S = rapport lésion / striata

SUV_{max} et SUV_{pic} exprimées en g/ml

4) Recherche de critères d'interprétation morphologiques dans le cadre des métastases traitées

11 sous-lésions (19,3%) ne fixaient pas la DOPA et une seule d'entre-elles correspondait à une lésion infracentimétrique ayant progressé (lésion 27b). Toutes les autres sous-lésions présentaient une hyperfixation de la DOPA en regard des prises de contraste gadolinées. 23,2% d'entre-elles présentaient une fixation de la DOPA plus large que la prise de contraste. La majorité des sous-lésions (52,6%) présentait une fixation de la DOPA circonférentielle autour d'un centre hypofixant, aux contours homogènes ou hétérogènes. 26,3% d'entre-elles présentaient une fixation considérée comme focale. Une hyperfixation de la DOPA d'intensité variable par le cortex sain adjacent à une sous-lésion était retrouvé dans 34% des cas (**tableau 7**).

Globalement, malgré l'analyse par modèle linéaire mixte généralisé (c'est-à-dire prenant compte de la présence de plusieurs lésions par patient, sensé modélisé un risque de récurrence semblable des lésions), on ne mettait pas en évidence d'association significative entre le diagnostic final et les critères morphologique (concordance entre la fixation de la DOPA et la prise de contraste gadolinée, morphologie de la fixation et présence d'une hyperfixation corticale adjacente) (**tableau 8**). L'ajustement sur l'intensité de fixation (par la SUV_{pic}^{HR}) ne modifiait pas les résultats.

Tableau 7 - Caractéristiques morphologiques des sous-lésions de métastases selon le diagnostic final

| | | Radionécrose (n=37) | Progression (n=20) | Total (n=57) |
|--|---|---------------------|--------------------|--------------|
| Concordance entre Dopa et Gadolinium | DOPA - et Gado - | 1 | 0 | 1 (1,8%) |
| | DOPA + et Gado - | 0 | 0 | 0 (0%) |
| | DOPA - et Gado + | 9 | 1 | 10 (17,9%) |
| | DOPA + et Gado + | 22 | 10 | 32 (57,1%) |
| | DOPA + (E) et Gado + | 5 | 8 | 13 (23,2%) |
| Morphologie de la fixation | Pas de fixation | 10 | 1 | 11 (19,3%) |
| | Focale isolée | 7 | 3 | 10 (17,5%) |
| | Focale sur circonférentielle | 1 | 3 | 4 (5,3%) |
| | Circonférentielle homogène | 4 | 6 | 10 (17,5%) |
| | Circonférentielle hétérogène | 15 | 5 | 20 (35,1%) |
| | Lésion pleine | 0 | 2 | 2 (3,5%) |
| Hyperfixation corticale adjacente | Non | 23 | 14 | 37 (66%) |
| | Oui | 14 | 5 | 19 (34%) |
| Echelle visuelle par rapport aux striata | Non fixant | 10 | 1 | 11 (19,3%) |
| | Inférieure aux striata mais supérieure au parenchyme normal | 18 | 2 | 20 (35,1%) |
| | Egale aux striata | 1 | 4 | 5 (8,8%) |
| | Supérieure aux striata | 8 | 13 | 21 (36,8%) |
| <i>DOPA + / DOPA - : lésion fixant / ne fixant pas la F-DOPA (E : F-DOPA plus étendue que le Gadolinium)</i> | | | | |
| <i>Gado + / Gado - : lésion prenant / ne prenant pas le contraste au Gadolinium</i> | | | | |

Toutefois, il existait une tendance à la significativité pour les critères suivants : une fixation circonférentielle apparaît plus rassurante qu'une hyperfixation focale ($p = 0,1606$), de même qu'une fixation circonférentielle hétérogène apparaît plus rassurante qu'une fixation circonférentielle homogène ($p = 0,1606$). De la même manière, l'absence de fixation n'était pas significativement associée à un risque plus faible de progression, mais les OR étaient à la limite du significatif ($p = 0,0911$).

Les autres facteurs présentaient une dispersion telle qu'ils ne pouvaient être analysés. Notamment on ne retrouvait pas d'association avec la localisation sus- ou sous-tentorielle de la lésion, la proximité de la lésion avec les méninges, la taille de la lésion, le nombre de traitement par radiothérapie et l'équivalent de dose EQD2.

5) Importance de l'immunothérapie sur les performances de l'examen

- **Association des paramètres quantitatifs avec le diagnostic final sur la population de métastases non traitées par immunothérapie**

5 patients métastatiques (soient 15 métastases segmentées en 18 sous-lésions) avaient été exposés à une immunothérapie anti-PD1 par NIVOLUMAB® pour le traitement de cancers broncho-pulmonaires, dont 3 pendant leur examen TEP. Trois métastases (20%) étaient considérées en progression, mise en évidence sur les IRM de suivi. Pour 3 autres lésions, le diagnostic était histologique et retrouvait uniquement des lésions de radionécrose.

Tableau 8 - Association entre les paramètres morphologiques et le diagnostic final sur la population totale de métastases

| Paramètre | Critère | Référence | OR | IC95% | | p |
|---|---------------------------------|----------------------------|------|-------|-------|--------|
| | | | | Inf | Sup | |
| Concordance entre Dopa et Gadolinium | DOPA + et Gado + | Dopa - | 20,5 | 1,17 | 361,1 | 0,0911 |
| | DOPA + (E) et Gado + | Dopa - | 19,4 | 1,1 | 335,2 | 0,0911 |
| | DOPA + et Gado + | DOPA + (E) et Gado + | 1 | 0,13 | 7,6 | 0,9996 |
| Morphologie de la fixation * | Circonférentiel homogène | Non circonférentiel | 0,3 | 0,01 | 7,4 | 0,1606 |
| | Circonférentiel hétérogène | Non circonférentiel | 0,01 | 0,01 | 1,1 | 0,1606 |
| | Circonférentiel homogène | Circonférentiel hétérogène | 2,7 | 0,11 | 69,5 | 0,1581 |
| Hyperfixation corticale adjacente | Oui | Non | 0,4 | 0,08 | 2,0 | 0,2572 |
| Echelle Visuelle par rapport aux striata | Supérieure ou égale | Inférieure | 17,6 | 3,2 | 95,6 | 0,0016 |
| | Supérieure au parenchyme normal | Pas de fixation | 11,3 | 0,8 | 154,2 | 0,0681 |

OR = Odds ratio ; IC95% = Intervalle de confiance à 95% (Sup = borne supérieure ; Inf = borne inférieure) ; p significatif si inférieur à 0,05

* ajusté à l'intensité de fixation (par la SUV_{pic}^{HR})

DOPA + / - : fixation ou absence de fixation de la DOPA (E : fixation de la DOPA plus étendue que la prise de contraste gadolinée)

Gado + / - : présence ou absence de prise de contraste gadolinée

Non circonférentiel = Focal isolé + Focal sur circonférentiel + Lésion pleine

L'ensemble des analyses précédentes n'ayant pas pu être réalisées spécifiquement sur la population sous immunothérapie en raison du faible nombre de patients, nous avons analysé la population totale en excluant les patients ayant été exposé à une immunothérapie.

En excluant ces patients de l'analyse, l'association de tous les paramètres quantitatifs avec le diagnostic final se renforçait, quelle que soit la résolution (**tableau 5B**). Les paramètres associés à la SUV_{pic} gardaient les associations les plus fortes. Les Odds Ratio étaient estimés à 8 pour une augmentation d'une unité de SUV_{pic}^{HR} (IC95 = [1,9 – 34,3], $p = 0,0072$), à 1,89 pour une augmentation de 0,1 unité du rapport L/N_{pic}^{HR} (IC95 = [1,22 – 2,92], $p = 0,0066$) et à 2,97 pour une augmentation de 0,1 unité du rapport L/S_{pic}^{HR} (IC95 = [1,35 – 6,5], $p = 0,009$).

- **Analyse des courbes ROC en “Haute Résolution” sur la population des métastases non traitées par immunothérapie**

Une amélioration visuelle de l'ensemble des courbes ROC des paramètres quantitatifs était constatée après exclusion des patients sous immunothérapie, confirmant l'impact négatif significatif de ce traitement sur les performances de l'examen.

Les améliorations les plus importantes portaient sur la SUV_{max}^{HR} et la SUV_{pic}^{HR} , avec pour les deux paramètres une sensibilité à 88%, une spécificité à 91%, une valeur prédictive positive à 88%, une valeur prédictive négative à 91% et une précision à 90%, pour des seuils non modifiés respectifs de 5,58 g/ml et 3,56 g/ml (**tableau 6B et figure 6**). Les performances des rapports L/N_{max}^{HD} , L/S_{max}^{HD} , L/N_{pic}^{HD} et L/S_{pic}^{HD} s'améliorait également, avec des précisions respectives de 77%, 87%, 82% et 85%.

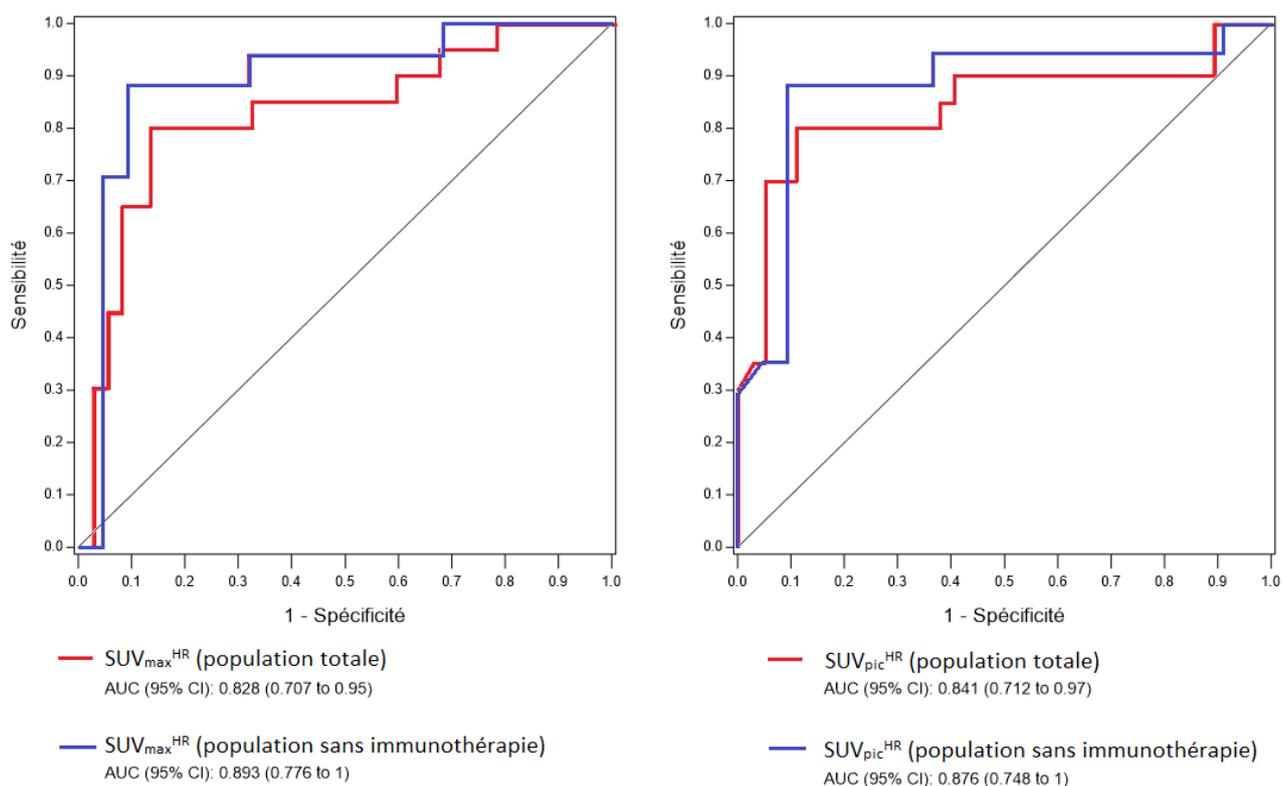


Figure 6 – Courbes ROC de la SUV_{max}^{HR} (gauche) et de la SUV_{pic}^{HR} (droite) dans la population totale (rouge) et la population sans immunothérapie (bleue) des métastases

- **Analyse des patients sous immunothérapie**

Selon le rapport L/N_{max}^{RC} de Cicone, les 15 métastases traitées par immunothérapie étaient classées en 7 faux-positifs, 2 faux-négatifs, 5 vrais-négatifs et 1 vrai-positif.

La recherche d'un éventuel seuil de SUV_{pic}^{HR} différent pour les patients sous immunothérapie a été réalisée à l'aide d'une courbe ROC. Cependant, en raison du faible nombre de patients et d'évènements, celle-ci était non significative. De même, l'étude statistique des paramètres morphologiques n'était pas réalisable.

En appliquant notre seuil de 3,56 g/ml à la SUV_{pic}^{HR}, 5 faux-positifs sur les 7 étaient reclassés en vrais-négatifs (lésions 3ab, 3cd, 27c, 34a et 34c - **figure 7**). Les 2 autres faux-positifs n'étaient pas bien reclassés, avec des SUV_{pic}^{HR} proches mais supérieurs au seuil (lésions 1bc et 6a - **figure 8**). Les autres paramètres quantitatifs (la SUV_{max}^{HR} et les rapports

L/N et L/S) ne permettaient pas non plus de trancher. Aucun aspect morphologique particulier ne permettait d'aider à l'orientation diagnostique.

Les 2 faux-négatifs n'étaient pas bien reclassés par la SUV_{pic}^{HR} (lésions 3e et 27b - **figure 9**), ni par les autres paramètres quantitatifs. Ils correspondaient à des lésions infracentimétriques focales fixant peu la DOPA.

Les 5 vrais-négatifs (lésions 1a, 1d, 1e, 27d, 34b) restaient bien classés avec la SUV_{pic}^{HR} : aucune lésion ne fixait la DOPA.

Le vrai-positif (lésion 27a) restait bien classé également.

Il est à noter qu'il y avait 9 faux-positifs dans la population totale. Parmi les 2 autres faux-positifs qui n'étaient pas sous immunothérapie, un était bien reclassé en vrai-négatif par la SUV_{pic}^{HR} (lésion 11bc) et l'autre restait faux-positif (lésion 21bc).

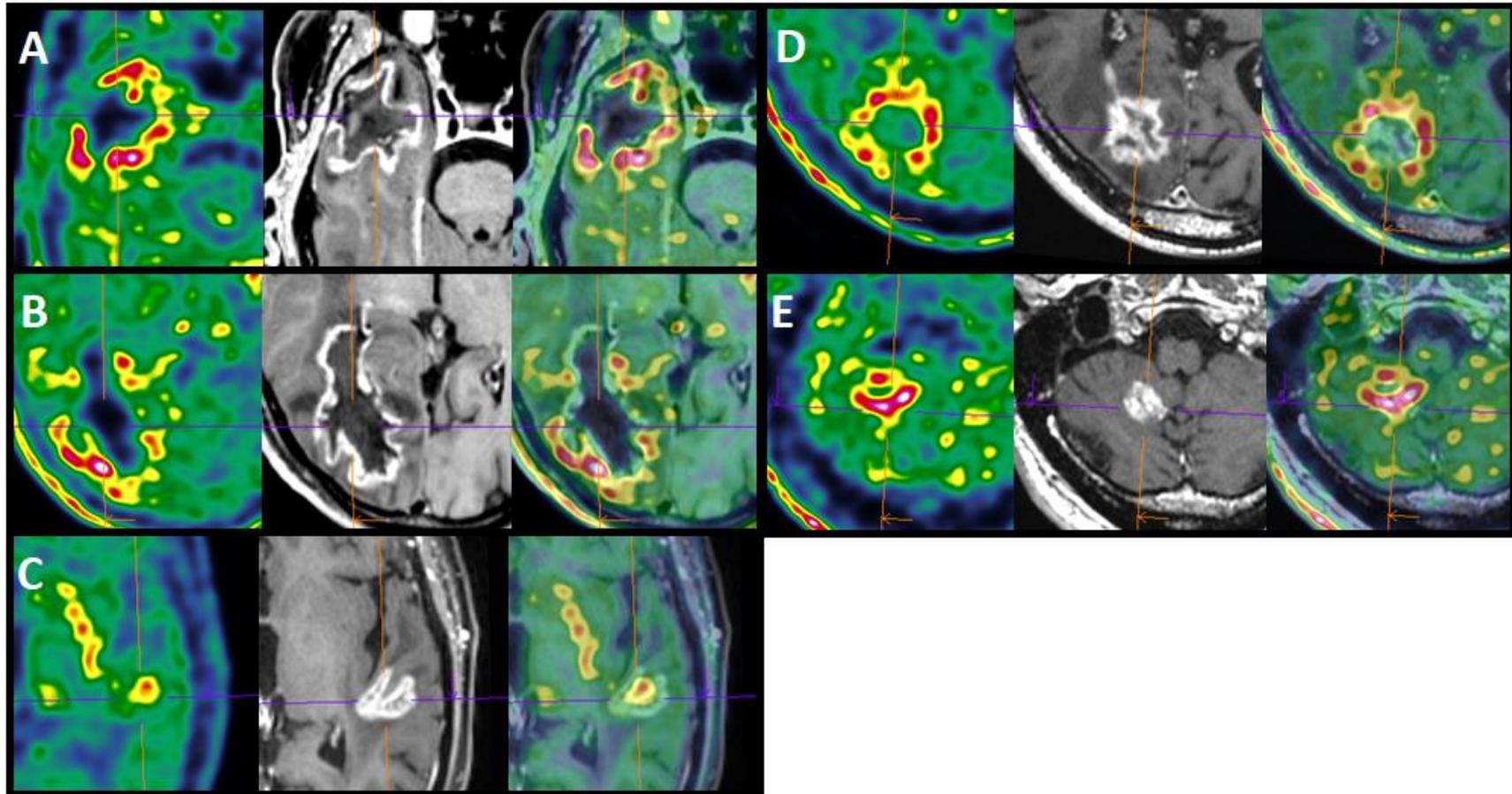


Figure 7 – Faux-positifs sous immunothérapie du rapport L/N_{\max}^{RC} (Cicone) bien reclassés par la SUV_{pic}^{HR}

- **A (lésion 3ab)** : métastase temporo-polaire droite opérée puis irradiée par cyberknife. Prise de contraste périphérique fine et irrégulière. Hyperfixation de la DOPA intense, circonférentielle hétérogène avec des zones non fixantes, superposable au gadolinium. Stable sur les IRM de suivi.
- **B (lésion 3 cd)** : métastase du carrefour droit non opérée, irradiée par cyberknife. Prise de contraste périphérique fine et irrégulière. Hyperfixation de la DOPA intense, circonférentielle hétérogène avec des zones non fixantes, superposable au gadolinium. Stable sur les IRM de suivi.
- **C (lésion 27c)** : métastase temporale gauche non opérée, irradiée par cyberknife. Lésion en « U » prenant le contraste, autour d'une bande de substance grise fixant la DOPA. Pas de DOPA superposable au gadolinium. Confirmation histologique de radionécrose.
- **D (lésion 34a)** : métastase occipitale droite non opérée, irradiée par cyberknife. Prise de contraste irrégulière périphérique et centrale. Hyperfixation de la DOPA circonférentielle hétérogène et débordant en dehors de la prise de contraste. Confirmation histologique de radionécrose.
- **E (lésion 34c)** : métastase cérébelleuse droite non opérée, irradiée par cyberknife. Prise de contraste « pleine » du gadolinium, sans centre en hyposignal. Hyperfixation de la DOPA superposable à la prise de contraste. Stable sur les IRM de suivi.

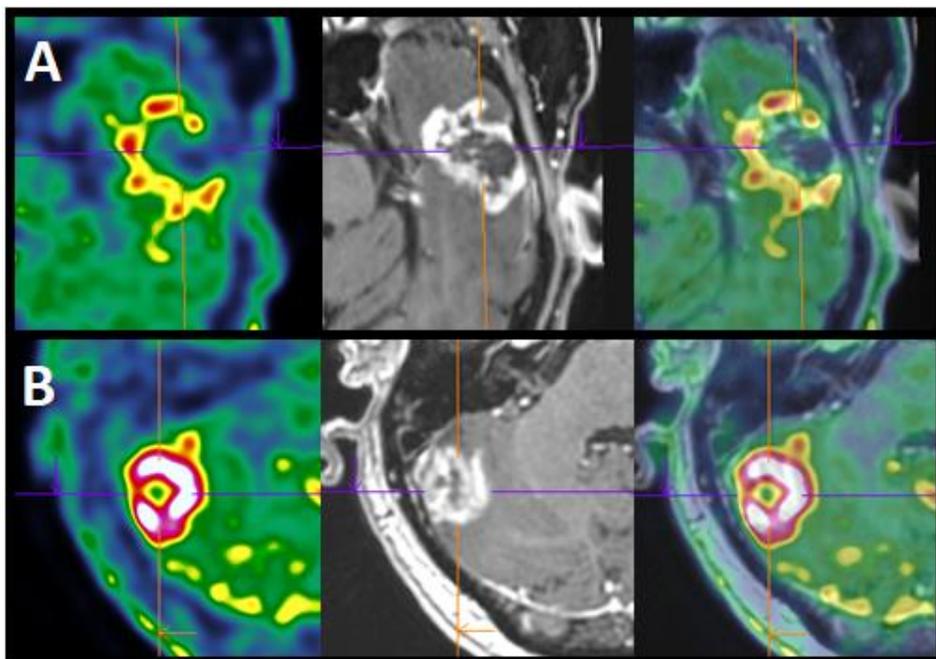


Figure 8 – Faux-positifs sous immunothérapie du rapport L/N_{\max}^{RC} (Cicone) non reclassés par la SUV_{pic}^{HR}

- **A (lésion 1bc)** : métastase temporale droite non opérée, irradiée à deux reprises par cyberknife. Prise de contraste périphérique hétérogène et épaisse. Hyperfixation intense, circumférentielle hétérogène, superposable à la prise de contraste. Stable sur les IRM de suivi.
- **B (lésion 6a)** : métastase occipitale droite non opérée, irradiée par cyberknife. Prise de contraste annulaire épaisse et floue. Hyperfixation très intense de la DOPA, circumférentielle homogène, superposable à la prise de contraste. Confirmation histologique de radionécrose.

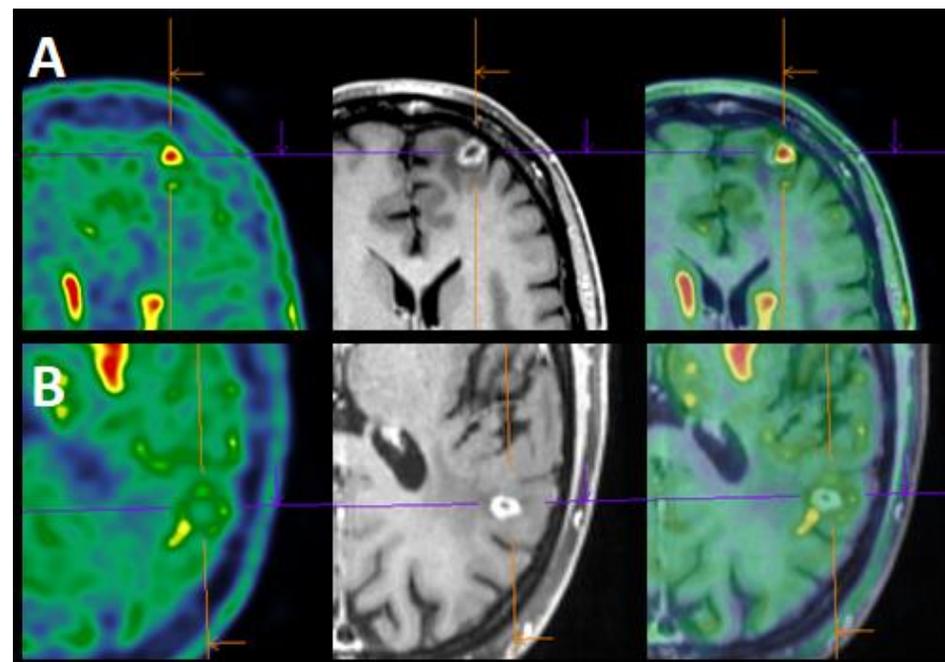


Figure 9 – Faux-négatifs sous immunothérapie du rapport L/N_{\max}^{RC} (Cicone) non reclassés par la SUV_{pic}^{HR}

- **A (lésion 3e)** : lésion frontale gauche non opérée, irradiée par cyberknife. Prise de contraste annulaire infracentimétrique. Fixation de la DOPA focale et peu intense. Progression sur l'IRM de suivi à 3 mois.
- **B (lésion 27b)** : métastase pariétale gauche non opérée, irradiée par gammaknife. Prise de contraste annulaire infracentimétrique. Pas de fixation de la DOPA (équivalente au bruit de fond). Progression sur l'IRM de suivi à 3 mois.

6) Description de la population de Gliomes

- **Diagnostic final des Gliomes**

Concernant les gliomes, deux tumeurs ont été considérées dans l'analyse comme comportant deux lésions distinctes du fait de leur aspect hétérogène. Trois lésions ont été réséqués chirurgicalement (1 oligodendrogliome et 2 glioblastomes), avec un délai médian entre la TEP et la chirurgie de 150 jours (étendue 58-234). Le diagnostic des 11 autres lésions a été confirmé par le suivi radiologique. 8 sous-lésions (57%) ont été considérées en progression (4 oligodendrogliomes - dont 2 lésions appartenant à la même tumeur - et les 4 glioblastomes), avec un délai médian avant progression de 6,3 mois (étendue 1,9-9,4). La progression avait été confirmée pour les 3 patients opérés (**tableau 9**).

Tableau 9 - Diagnostic final des Gliomes (par lésion)

| | Radionécrose | Progression | Total |
|-----------------------------|--------------|-------------|-------|
| Oligodendrogliomes | 6 | 5 | 11 |
| Gliomes anaplasiques | 3 | 0 | 3 |
| Glioblastomes | 0 | 4 | 4 |
| Total | 9 | 9 | 18 |

En raison d'un faible effectif total et par grade, et d'une grande hétérogénéité des données de la population de gliomes, l'analyse des performances diagnostiques des paramètres quantitatifs n'était pas réalisable (description dans le **tableau 10**). Une analyse descriptive par patient est proposée.

Globalement, 33% des lésions correspondaient à une fixation de la DOPA superposable à une prise de contraste gadolinée (**tableau 11**). Une fixation de la DOPA en dehors des régions de prise de contraste gadolinée (et donc sans rupture de la BHE) était fréquente, présente dans 33% des cas.

Tableau 10 - Paramètres quantitatifs des sous-lésions des Gliomes

| | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------------|
| Résolution conventionnelle | SUV _{max} | 4,0 (0,6-10,9) |
| | Rapport SUV _{max} L/N | 2,1 (0,3-5,2) |
| | Rapport SUV _{max} L/S | 1,1 (0,1-2,6) |
| Haute Résolution | SUV _{max} | 6,0 (0,9-15,6) |
| | Rapport SUV _{max} L/N | 2,41 (0,43-5,09) |
| | Rapport SUV _{max} L/S | 1,22 (0,13-2,41) |
| | SUV _{pic} | 3,6 (0,7-9,6) |
| | Rapport SUV _{pic} L/N | 2,28 (0,50-5,16) |
| | Rapport SUV _{pic} L/S | 1,21 (0,20-2,56) |

Les données sont exprimées en médiane et étendue.

L/N = rapport lésion sur parenchyme normal

L/S = rapport lésion sur striata

SUV_{max} et SUV_{pic} exprimées en g/ml

Tableau 11 - Caractéristiques morphologiques des sous-lésions des gliomes

| | | |
|---|---|------------|
| Concordance entre DOPA et Gadolinium | DOPA - et Gado - | 5 (27,8%) |
| | DOPA + et Gado - | 6 (33,3%) |
| | DOPA - et Gado + | 1 (5,6%) |
| | DOPA + et Gado + | 6 (33,3%) |
| | DOPA + étendue et Gado + | 0 (0%) |
| Morphologie de la fixation | Pas de fixation | 6 (33,3%) |
| | Focale isolée | 4 (22,2%) |
| | Focale sur circonférentielle | 0 (0%) |
| | Circonférentielle homogène | 3 (16,7%) |
| | Circonférentielle hétérogène | 2 (11,1%) |
| Hyperfixation corticale adjacente | Lésion pleine | 3 (16,7%) |
| | Non | 10 (55,6%) |
| Echelle visuelle par rapport aux striata | Oui | 8 (44,4%) |
| | Non fixant | 4 (22,2%) |
| Echelle visuelle par rapport aux striata | Inférieure aux striata mais supérieure au parenchyme normal | 3 (16,7%) |
| | Egale aux striata | 0 (0%) |
| | Supérieure aux striata | 11 (61,1%) |

DOPA + / DOPA - : lésion fixant / ne fixant pas la F-DOPA

E : DOPA plus étendue que le Gadolinium

Gado + / Gado - : lésion prenant / ne prenant pas le contraste au Gadolinium

- **Analyse des glioblastomes**

Deux des quatre glioblastomes se présentaient sous la forme d'une formation nodulaire infracentimétrique apparue en périphérie d'une cavité opératoire (lésions n° 10a et 14a - **figures 10A et 10B**). La prise de contraste gadolinée en IRM n'était significative que pour une seule d'entre-elles. La fixation de la DOPA était focale et intense, centrée sur le nodule, supérieure aux striata. La progression était confirmée par l'anatomopathologie pour l'une et l'imagerie pour l'autre dès le premier contrôle IRM.

Les deux autres glioblastomes (lésions n°7a et 18a) se présentaient sous la forme de lésions supracentimétriques avec une prise de contraste gadolinée annulaire autour d'un centre nécrotique. La fixation de la DOPA était intense, strictement superposable à la prise de contraste gadolinée, supérieure aux striata. La progression était confirmée dès la première IRM de contrôle pour les deux lésions, malgré un changement de ligne thérapeutique.

- **Analyse des astrocytomes anaplasiques**

Le premier patient présentait une suspicion de récurrence d'un astrocytome anaplasique devant une modification de l'hypersignal FLAIR en périphérie de la cavité opératoire, sans prise de contraste gadolinée significative (lésion 13a). La TEP DOPA ne montrait aucune hyperfixation significative en périphérie de la cavité. Les anomalies IRM sont ensuite restées stables sur les examens de suivi.

Le deuxième patient présentait une suspicion de récurrence d'un astrocytome anaplasique thalamique (lésion 33a) se présentant sous la forme d'une lésion supracentimétrique avec prise de contraste gadolinée annulaire et centre nécrotique. Il existait une faible fixation focale de la DOPA sur le versant interne de la lésion, inférieure

aux striata. Une seconde localisation (lésions 33b) se présentait sous forme d'une cavité opératoire avec hypersignal FLAIR périphérique, sans prise de contraste gadolinée ou fixation de la DOPA significative. Les anomalies sont restées stables sur les IRM de suivi.

- **Analyse des oligodendrogliomes**

Trois des 6 oligodendrogliomes (lésions n°8a, 32a, 35a) avaient bénéficié d'un traitement chirurgical sans irradiation complémentaire. Ils étaient tous les trois suspects de récurrence devant une modification de l'hypersignal FLAIR en périphérie de la cavité opératoire, sans prise de contraste significative. La TEP DOPA ne montrait aucune anomalie de fixation en regard des anomalies IRM. Deux des lésions sont restées stables sur les IRM de suivi. La troisième a bénéficié d'une exérèse chirurgicale dont l'analyse anatomopathologique confirmait la progression tumorale (lésion n°8a – **figure 11**).

Les 3 autres oligodendrogliomes présentaient des images IRM complexes. La première patiente, traitée uniquement par radiothérapie, présentait une lésion diffuse caractérisée par un hypersignal FLAIR cortico-sous-cortical, sans œdème péri-lésionnel, avec des prises de contrastes gadolinées punctiformes éparses. La fixation de la DOPA était très intense, nettement supérieure aux striata, strictement superposable aux anomalies FLAIR mais discordante des prises de contraste gadolinées (lésion n°15a - **figure 12A**). La lésion est restée morphologiquement et métaboliquement stable au cours du suivi (la TEP DOPA a été répétée quelques mois plus tard).

Le deuxième patient présentait également une lésion très hétérogène en IRM, avec un hypersignal FLAIR lésionnel cortico-sous-cortical étendu, un important œdème péri-lésionnel, ainsi qu'une prise de contraste nodulaire associée à des prises de contrastes punctiformes disséminées (lésion 25a et b – **figure 12B**). La DOPA fixaient de façon très

intense, superposable à la plage FLAIR « lésionnelle », sans fixation de la plage FLAIR « d'œdème péri-lésionnel », sans prédominance de la fixation sur les prises de contraste. La lésion a évolué de façon rapide, avec une croissance circonférentielle, menant au décès du patient.

La troisième patiente présentait une lésion étendue cortico-sous-corticale en hypersignal FLAIR associée à un œdème péri-lésionnel important. Il existait au sein de cette plage deux prises de contraste nodulaires (lésion 30a à d – **figure 12C**). La DOPA fixait de façon très intense et superposable à la plage d'hypersignal FLAIR « lésionnel », hormis en regard du plus volumineux des deux nodules, qui présentait une plage d'hypofixation marquée. La patiente a rapidement progressé, avec une augmentation de volume des deux nodules qui prenaient un aspect nécrotique. La plage d'hypersignal FLAIR « lésionnel » était cependant restée d'aspect stable.

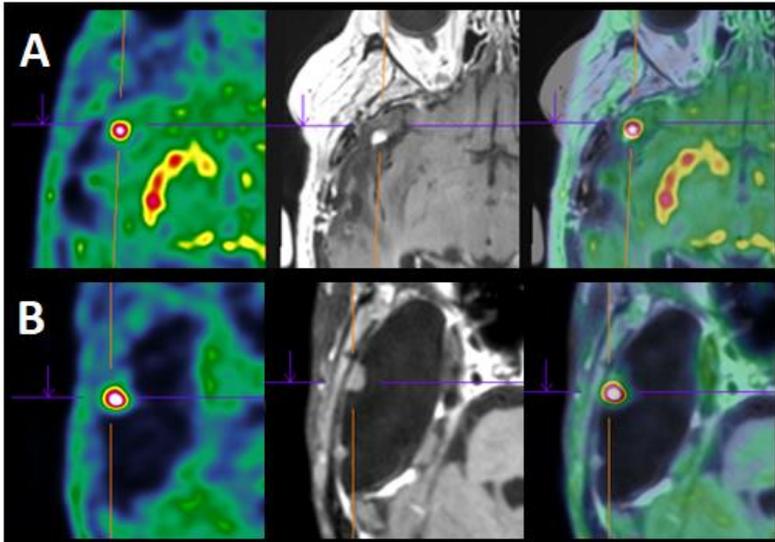


Figure 10 – récurrence de Glioblastome sous la forme d'une hyperfixation focale intense de la DOPA en regard d'un nodule avec (A : lésion n°10) ou sans (B : lésion n° 14) prise de contraste gadolinée

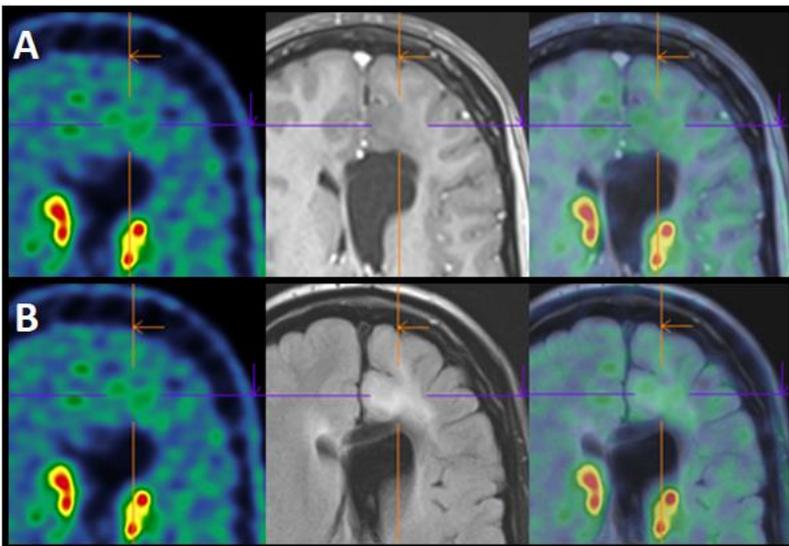


Figure 11 – Lésion 8a: récurrence d'un oligodendrogliome avec modification de l'hypersignal FLAIR (B), sans prise de contraste gadolinée ni fixation de la DOPA (A)

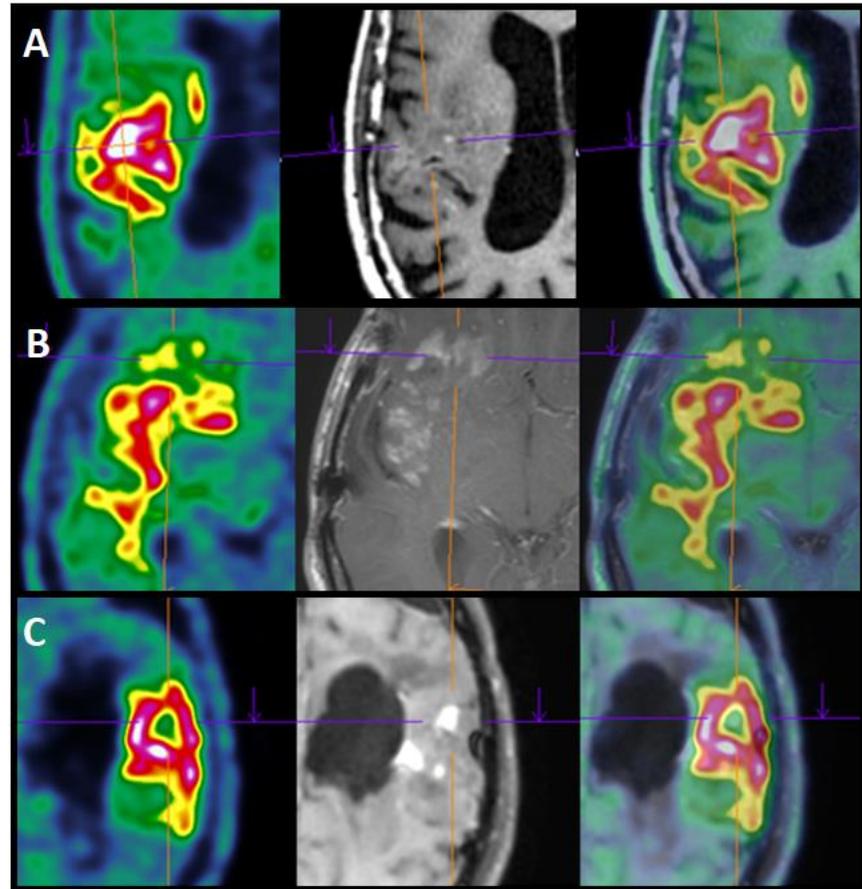


Figure 12 – Oligodendrogliomes à IRM complexe

- A (lésion n°15)
- B (lésion n°25)
- C (lésion n°30)

IV. DISCUSSION

1) Evaluation des critères de la littérature

L'application des critères de Cicone (50) à notre population n'a pas révélé d'aussi bonnes performances que celles initialement décrites par l'auteur. Dans son étude, le meilleur critère était le rapport de la SUV_{max} tumorale sur la SUV_{max} du parenchyme normal controlatéral (L/N_{max}^{RC}), avec un seuil de 1,59 permettant le diagnostic de progression avec une sensibilité de 90%, une spécificité de 92% et une précision de 91%. Sur les images en « Résolution Conventionnelle » de notre population, les sensibilité, spécificité et précision n'atteignaient que 67%, 69% et 68% respectivement avec ce seuil. Les autres paramètres ne montraient pas non plus de meilleures performances.

Cela est vraisemblablement expliqué par la réalisation des examens sur une machine de génération ultérieure, malgré l'utilisation de protocoles d'acquisition et de reconstruction aussi proches que possible de ceux décrits dans la publication de Cicone et complétés par des échanges avec l'auteur (sur les documentations sur la matrice et le type d'algorithme). En effet, la sensibilité du détecteur reste meilleure, l'épaisseur des coupes est différente et le protocole de reconstruction itératif est plus performant (incluant notamment le Temps de Vol). Cela mène à une augmentation globale des seuils diagnostiques en raison de l'augmentation des SUV_{max} des structures hyperfixantes (en réduisant l'effet de volume partiel). Ainsi, la SUV_{max} médiane de toutes nos métastases confondues était estimée à 3,3 g/ml (étendue 1,5 – 5,9), contre une SUV_{max} médiane à 2,2 g/ml (étendue 0,86 – 5,11) dans la population de Cicone.

L'utilisation d'une échelle visuelle comparant la fixation tumorale à la fixation striatale, qui aurait pu permettre de s'affranchir des différences techniques entre des machines de générations différentes, ne s'est pas non plus révélée assez performante. L'étude de

Lizarraga obtenait une sensibilité de 81%, une spécificité de 84% et une précision de 84% pour le diagnostic de progression en considérant comme positives les lésions ayant une fixation supérieure ou égale aux striata (51). Dans notre échantillon, ce critère obtenait une sensibilité de 85%, une spécificité de 76% et une précision de 79%. Par ailleurs, Lizarraga obtenait également des performances plus faibles que celles de Cicone en utilisant les paramètres quantitatifs dérivés de la SUV_{max} et une méthodologie similaire.

Ces performances sont donc concordantes avec la littérature mais restent insuffisantes pour orienter le diagnostic de façon fiable.

2) Adaptation des critères quantitatifs

En utilisant les images en « Haute Résolution » adaptées aux innovations techniques de notre caméra, nous avons confirmé que la TEP à la Fluoro-DOPA est un excellent examen dans le diagnostic différentiel entre progression et radionécrose des métastases cérébrales.

Notre paramètre le plus performant était la SUV_{pic} qui, en l'absence d'exposition à une immunothérapie, permettait le diagnostic de progression avec une sensibilité de 88%, une spécificité de 91% et une précision de 90% pour un seuil à 3,56 g/ml. Ces valeurs se rapprochent de celles trouvées par Cicone, dont les patients n'étaient a priori pas traités par immunothérapie à cette époque. La SUV_{pic} n'avait par ailleurs pas été étudiée, mais au vu de la résolution des images de l'époque, la SUV_{max} qui était utilisée représentait un volume proche de celui étudié par notre SUV_{pic} et les deux paramètres sont des marqueurs pertinents de l'intensité de fixation.

La SUV_{pic} a comme avantage de s'affranchir d'une normalisation aux structures normales cérébrales telles que les striata ou le parenchyme sain. Sa valeur est moins sujette aux variations liées au bruit de fond que celle de la SUV_{max} , notamment dans des images en « Haute Résolution » bruitées du fait du grand nombre de pixels. Elle est également plus reproductible d'une machine à une autre. Cependant, elle reste dépendante des autres paramètres faisant fluctuer la fonction d'entrée vasculaire de la DOPA au niveau cérébral (conversion périphérique par la Dopa-Décarboxylase, métabolisme hépato-rénal variable d'un patient à un autre, interaction avec les traitements dopaminergiques). Les mesures de rapports de fixation sont moins sensibles à ces fluctuations, mais étaient moins performantes dans notre étude. De plus, la comparaison aux striata induit un risque de biais en cas de déplétion dopaminergique nigro-striée (notamment après radiothérapie).

3) Impact de l'immunothérapie anti-PD1

Nous avons constaté que l'exposition des métastases à une immunothérapie anti-PD1 au cours de leur traitement diminuait les performances de notre examen et tendait à induire des faux-positifs. En étudiant la population totale en « Résolution Conventiionnelle » avec les critères de Cicone, 7 des 9 faux-positifs de l'examen étaient sous immunothérapie. En étudiant la population totale en « Haute Résolution », les performances de la SUV_{pic} pour le même seuil (3,56 g/ml) diminuaient, avec une sensibilité à 80%, une spécificité à 89% et une précision à 86%. L'étude de ces performances spécifiquement sur la population de patients sous immunothérapie n'était pas réalisable faute d'effectif suffisant au moment de cette analyse.

Les mécanismes concernant l'hyperfixation de la DOPA sous immunothérapie sont incertains et non-décrits dans la littérature, mais nous avons plusieurs hypothèses pour l'expliquer :

- L'hypothèse d'une vascularite pure auto-immune par rupture de la BHE n'est vraisemblablement pas le mécanisme prépondérant, car dans ce cas, les zones de radionécrose ne devraient pas capter la DOPA faute d'entrée vasculaire.
- Une hyperperfusion d'origine inflammatoire avec une activation gliale périphérique à la radionécrose est probable (de type encéphalite locale), avec augmentation locale de la consommation des acides-aminés. Une surexpression de LAT1 par les cellules gliales périphériques aux lésions de radionécrose pourrait être recherchée.
- Le mécanisme propre de l'immunothérapie anti-PD1, à savoir la levée de l'inhibition immunitaire, pourrait être impliquée. On peut imaginer que la forte exposition antigénique du tissu nécrotique cérébral après irradiation est théoriquement protégée de l'auto-immunité par les systèmes compétents. Cette protection pourrait être altérée par la levée de l'inhibition de PD1 par l'immunothérapie. Cela entraînerait une encéphalite auto-immune locale générée autour de la radionécrose après mise sous immunothérapie. Il serait intéressant d'étudier les délais entre la date de mise sous immunothérapie et la date de suspicion de récurrence. Ces hypothèses pourraient faire l'objet d'études précliniques ou histologiques.

Cependant, cette hyperfixation ne doit pas être confondue avec une pseudo-progression, qui commence à être documentée lors des IRM cérébrales de suivi des patients sous immunothérapie, notamment dans les métastases cérébrales de mélanome (58). Dans notre cas, le cancer broncho-pulmonaire semble peu sujet à ces pseudo-progressions. Il sera alors essentiel de détailler la durée de traitement par immunothérapie, le délai entre le début du traitement et la suspicion de récurrence, et le délai entre le début du

traitement et de la TEP (ce qui n'a pas été réalisé dans notre étude en raison du faible nombre de patients). En effet, la radionécrose est un phénomène tardif après la radiothérapie, alors que la pseudo-progression survient habituellement dès les premiers contrôles par imagerie.

L'intensité de fixation est donc prise en défaut chez les patients sous immunothérapie. Or, cette situation va devenir de plus en plus fréquente avec l'indication à venir de l'immunothérapie en 1^{ère} ligne des cancers broncho-pulmonaires métastatiques, et la multiplication des indications dans les mélanomes (que notre série n'incluait pas), les cancers de la vessie, les lymphomes et les glioblastomes. Il apparaît donc nécessaire d'étudier une population plus large de patients traités par immunothérapie pour confirmer cette possibilité. L'intensité de fixation ne semblant pas suffisante dans cette situation, l'étude des paramètres morphologiques apparaît d'autant plus utile.

4) Apport des autres paramètres

De prime abord, seule l'absence de fixation était logiquement en faveur d'une radionécrose, mais ce signe ne concernait que 19% des lésions, et les analyses ne montraient qu'une tendance à la significativité par manque d'effectif dans le groupe progression.

Pour les autres lésions, la fixation de la DOPA était superposable aux zones de rupture de la BHE, parfois un peu plus étendue. Ce caractère plus étendu de la DOPA par rapport au gadolinium pouvait faire penser à une gliomatose réactionnelle périphérique en faveur d'une radionécrose, mais ce critère n'était pas associé au diagnostic final, y compris en ajustant sur l'intensité de fixation. De même, le caractère homogène ou hétérogène de la fixation n'était pas significativement discriminant, même si on pouvait penser que la

présence de zones non fixantes serait en faveur d'une radionécrose. Dans quelques cas, une hyperfixation significative du cortex sain adjacent à la lésion était retrouvée, mais ce critère n'était pas non plus associé à un éventuel diagnostic.

Ainsi dans cette population majoritairement composée de patients non traités par immunothérapie, l'intensité de fixation est un facteur prépondérant qui ne nécessite pas de critères morphologiques supplémentaires. Cette analyse, infructueuse dans la population de patients sous immunothérapie faute d'effectifs, sera à étudier ultérieurement afin de surmonter les limites de l'examen chez ces patients. L'aspect morphologique n'avait, à notre connaissance, jamais été étudié dans la littérature et mérite probablement de poursuivre son évaluation sur un plus grand nombre de patients.

Sur le plan quantitatif, les autres paramètres TEP tels que le métabolisme total (équivalent du Total Lesion Glycolysis pour le FDG) ou le volume métabolique n'ont pas été utilisés en raison de l'analyse en sous-lésions (qui rend ce concept inadapté) et de l'absence d'hypothèse de seuillage sur la SUV pour la segmentation des lésions. Par ailleurs, la granulosité des images « Haute Définition » aurait rendu difficile une segmentation volumique efficace.

Concernant les données de radiothérapie, nous avons été étonnés de constater que la dose d'irradiation totale reçue par les lésions (représentée par l'EQD2) n'était pas associée à un risque plus élevé de radionécrose ou de progression. Nous l'interprétons comme le signe d'une bonne évaluation initiale du rapport bénéfice/risque de la radiothérapie pour traiter chaque lésion en fonction de son risque de récurrence. Cependant, l'EQD2 n'est qu'une estimation grossière et globale de la dose reçue, ne tenant pas compte d'éventuels points chauds dans le plan de traitement. L'intégralité des paramètres de

radiothérapie, tels que le type de radiothérapie, la dose totale, le nombre de fractions et l'intervalle entre deux traitements, mériteraient des analyses dédiées sur un plus grand nombre de patients. Mais la personnalisation des traitements va à l'encontre de l'utilisation de tests statistiques.

5) Etude des gliomes

Globalement, les indications pour lesquelles la TEP à la DOPA a été réalisée chez les patients présentant un gliome sont multiples et difficilement résumables afin de réaliser des tests statistiques. Le faible effectif et l'hétérogénéité des grades de notre population de gliomes n'a pas permis une analyse complète ni des paramètres quantitatifs ni des critères morphologiques des lésions. Cependant, plusieurs constatations ressortent de notre analyse par patient.

D'une manière générale, l'absence de fixation des bords d'une cavité opératoire est en faveur de l'absence de progression tumorale. Les fixations post-opératoires du parenchyme sain semblent minimales, surtout en l'absence de radiothérapie sur le lit tumoral.

La fixation des glioblastomes est intense et toujours liée à une récurrence dans notre série. Cependant, nous n'avons aucun cas de radionécrose de glioblastome documenté. Le cas le plus démonstratif serait la présence d'une hyperfixation focale et intense d'un nodule nouvellement apparu en périphérie de la cavité opératoire. Cette constatation conforte les références de la littérature qui témoignent de l'utilité de la TEP aux acides-aminés dans le diagnostic d'évolutivité du glioblastome.

La fixation des oligodendrogliomes est très variable, tant en termes d'intensité que d'étendue. Une fixation intense et diffuse en dehors des zones de rupture de la BHE n'est pas corrélée à une évolution rapide. Notre seul faux-négatif dans le cas de bilan de modifications de signal IRM en périphérie de la cavité opératoire était un oligodendrogliome de bas grade.

Ces constatations sont concordantes avec les données de la littérature. Plusieurs études ont en effet mis en évidence une corrélation de l'intensité de fixation de la DOPA avec le grade dans le bilan initial des gliomes mais pas en cas de suspicion de récurrence (52,59). De plus, les excellentes performances de la DOPA ont déjà été mises en évidence pour les gliomes de haut grade par Karunanithi et al (54,55). Cependant, nous n'avons pas évalué ces performances avec nos images « Haute Résolution » et il semble nécessaire de valider leurs critères (sensibilité de 100% et spécificité de 85,7% pour un rapport SUV_{max} tumorale sur striatale supérieur à 0,5). Il est hautement probable que les seuils suggérés soient trop bas en utilisant notre machine de génération ultérieure et des images « Haute Résolution », comme nous l'avons constaté avec les métastases.

6) Limites de l'étude

Notre étude présente des limites, liées notamment au caractère rétrospectif de l'analyse. Tout d'abord, les traitements des lésions étaient hétérogènes, comme réalisés en intention de traiter en routine, et donc tout de même différents de ceux réalisés dans les études de Cicone et Lizarraga (où a priori aucune des métastases n'avait été opérée préalablement). Leurs populations étaient en revanche sensiblement similaires, avec une prédominance de cancers du poumon et du sein, un âge médian proche et un taux de progression métastatique similaire (38% pour nous, 43% pour Cicone et 39% pour Lizarraga).

Ensuite, le délai entre l'IRM et la TEP était parfois long (jusqu'à 2 mois), ce qui pouvait rendre délicate la fusion des images, avec un recalage parfois imparfait pour l'analyse des critères morphologiques. De plus, nous avons un biais de sélection de nos patients par l'absence d'étude des lésions localisées dans les striata du fait de la fixation physiologique (aucun examen dans notre centre n'a été réalisé dans ce cas).

Enfin, il était parfois difficile de définir le gold-standard lors du suivi par IRM des lésions. En effet, il est envisageable qu'au sein d'une même lésion il y ait une coexistence entre une progression et une radionécrose. Cela a été le cas pour un patient dans notre série, où le suivi radiologique confirmait la progression à la partie inférieure d'une volumineuse lésion, avec un aspect strictement stable du reste de la lésion. L'étude en sous-lésion par la DOPA a permis de correctement orienter le diagnostic. De même, il est possible que certaines lésions aient été classées en radionécrose alors qu'elles étaient évolutives mais contrôlées par le traitement systémique de la maladie.

7) Perspectives : la TEP à la FET

La O-2-[¹⁸F]-fluoroethyl-L-tyrosine (FET) est également un analogue des acides-aminés ayant l'AMM pour le bilan des gliomes, et récemment disponible en routine clinique (60). Sa fixation est comparable à celle de la ¹¹C-MET (61,62). Comparativement à la DOPA, elle est plus lentement métabolisée au niveau cérébral et a l'avantage de ne pas avoir de conversion périphérique (variable selon le métabolisme hépatique, les traitements et les antécédents du patient), sa fixation est donc plus stable dans le temps (63). De plus, sa fixation striatale physiologique est faible, permettant l'étude des tumeurs dans cette région. Ses performances sont aussi bonnes que la DOPA, en utilisant également des rapports de fixation sur les structures physiologiques, l'analyse de texture combinée à l'IRM ou les analyses dynamiques (64,65). Concernant le risque de pseudo-progression sous

immunothérapie, la FET a montré son efficacité dans le diagnostic différentiel des glioblastomes (66). En cas de métastase cérébrale de mélanome dans une série de 5 patients, la FET montrait un rapport de la SUV_{max} tumorale sur la SUV_{max} du parenchyme normal controlatéral plus élevé, et un pic d'activité plus précoce sur les images dynamiques, en cas de progression plutôt qu'en cas de pseudo-progression (67).

V. CONCLUSION

Notre étude a permis de confirmer que la TEP à la [¹⁸F]-Fluoro-DOPA est un excellent examen dans le diagnostic différentiel entre radionécrose et progression des métastases cérébrales. L'analyse quantitative par la SUV_{pic} sur des images en « Haute Résolution » suffit à elle seule dans le cas de métastases non traitées par immunothérapie. Les critères morphologiques de la fixation et de la comparaison avec la prise de contraste gadolinée n'ont pas d'impact sur le diagnostic. Ces nouveaux seuils nécessitent maintenant d'être validés en pratique sur une plus large population.

Nous avons également mis en évidence l'impact d'un traitement par immunothérapie anti-PD1 sur les performances de l'examen, où les critères quantitatifs peuvent être pris en défaut. Il convient de rester prudent dans ce cas, et de prévoir une évaluation à plus large échelle de cette population spécifiquement, afin de définir soit un seuil diagnostique différent soit des critères morphologiques associés pertinents.

VI. REFERENCES

1. Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Maran A, Trétarre B, et al. French Brain Tumor DataBase: 5-Year Histological Results on 25 756 Cases. *Brain Pathol.* 2011;21(6):633-44.
2. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and Other Malignant Gliomas: A Clinical Review. *JAMA.* 6 nov 2013;310(17):1842-50.
3. Figarella-Branger D, Labrousse F, Mohktari K. Référentiel gliomes diffus de l'adulte de grade OMS II, III et IV : anatomie pathologique et biologie. *Ann Pathol.* 1 oct 2012;32(5):318-27.
4. Wesseling P, Capper D. WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018;44(2):139-50.
5. Weller M, Bent M van den, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 1 août 2014;15(9):e395-403.
6. Sasaki H, Yoshida K. Treatment Recommendations for Adult Patients with Diffuse Gliomas of Grades II and III According to the New WHO Classification in 2016. *Neurol Med Chir (Tokyo).* déc 2017;57(12):658-66.
7. Taillandier L, Bauchet L. Référentiel de l'ANOCEF pour les gliomes de l'adulte. 2012.
8. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: Natural history and results of treatment. *Cancer.* 1981;48(2):384-94.
9. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases: Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer.* 1996;78(8):1781-8.
10. Taillibert S, Le Rhun É. Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales. *Cancer/Radiothérapie.* 1 févr 2015;19(1):3-9.
11. Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, Reyns N, Carpentier A, Mandonnet E, et al. Recommandations de l'Anocef pour la prise en charge des métastases cérébrales. *Cancer/Radiothérapie.* 1 févr 2015;19(1):66-71.
12. Métellus P, Reyns N, Voirin J, Menei P, Bauchet L, Faillot T, et al. Place de la chirurgie dans la prise en charge des métastases cérébrales. *Cancer/Radiothérapie.* 1 févr 2015;19(1):20-4.
13. Dhermain F, Reyns N, Colin P, Métellus P, Mornex F, Noël G. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales. *Cancer/Radiothérapie.* 1 févr 2015;19(1):25-9.
14. Husain MM, Garcia JH. Cerebral "radiation necrosis": Vascular and glial features. *Acta Neuropathol (Berl).* 1 déc 1976;36(4):381-5.

15. Nonoguchi N, Miyatake S-I, Fukumoto M, Furuse M, Hiramatsu R, Kawabata S, et al. The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain: pathological consideration of their potential roles. *J Neurooncol.* 1 nov 2011;105(2):423-31.
16. Nordal RA, Nagy A, Pintilie M, Wong CS. Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1 Target Genes in Central Nervous System Radiation Injury: A Role for Vascular Endothelial Growth Factor. *Clin Cancer Res.* 15 mai 2004;10(10):3342-53.
17. Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA, Brennan CW, Tabar V, Gutin PH, et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol.* 1 oct 2015;125(1):149-56.
18. Delmaire C, Savatovsky J, Boulanger T, Dhermain F, Le Rhun E, Métellus P, et al. Imagerie des métastases cérébrales. *Cancer/Radiothérapie.* 1 févr 2015;19(1):16-9.
19. Norris AM, Carrington BM, Slevin NJ. Late radiation change in the CNS: MR imaging following gadolinium enhancement. *Clin Radiol.* 1 mai 1997;52(5):356-62.
20. Giglio P, Gilbert M. Cerebral Radiation Necrosis. *The Neurologist.* 1 juill 2003;9(4):180-8.
21. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE, et al. Malignant Gliomas: MR Imaging Spectrum of Radiation Therapy- and Chemotherapy-induced Necrosis of the Brain after Treatment. *Radiology.* 1 nov 2000;217(2):377-84.
22. Kano H, Kondziolka D, Lobato-Polo J, Zorro O, Flickinger JC, Lunsford LD. T1/T2 Matching to Differentiate Tumor Growth From Radiation Effects After Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery.* 1 mars 2010;66(3):486-92.
23. 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.* 1 déc 2013;15(12):1732-8.
24. Dequesada IM, Quisling RG, Yachnis A, Friedman WA. Can standard magnetic resonance imaging reliably distinguish recurrent tumor from radiation necrosis after radiosurgery for brain metastases ? A radiographic-pathological study. *Neurosurgery.* 1 nov 2008;63(5):898-904.
25. Stockham AL, Tievsky AL, Koyfman SA, Reddy CA, Suh JH, Vogelbaum MA, et al. Conventional MRI does not reliably distinguish radiation necrosis from tumor recurrence after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 1 août 2012;109(1):149-58.
26. Patel P, Baradaran H, Delgado D, Askin G, Christos P, John Tsiouris A, et al. MR perfusion-weighted imaging in the evaluation of high-grade gliomas after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncol.* janv 2017;19(1):118-27.
27. Verma N, Cowperthwaite MC, Burnett MG, Markey MK. Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neuro-Oncol.* mai 2013;15(5):515-34.

28. Zeng Q-S, Li C-F, Liu H, Zhen J-H, Feng D-C. Distinction Between Recurrent Glioma and Radiation Injury Using Magnetic Resonance Spectroscopy in Combination With Diffusion-Weighted Imaging. *Int J Radiat Oncol.* 1 mai 2007;68(1):151-8.
29. Wong TZ, van der Westhuizen GJ, Coleman RE. Positron emission tomography imaging of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am.* 1 nov 2002;12(4):615-26.
30. Patronas NJ, Di Chiro G, Brooks RA, DeLaPaz RL, Kornblith PL, Smith BH, et al. Work in progress: [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain. *Radiology.* 1 sept 1982;144(4):885-9.
31. 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.* sept 2003;64(3):227-37.
32. Jager PL, Vaalburg W, Pruim J, Vries EGE de, Langen K-J, Piers DA. Radiolabeled Amino Acids: Basic Aspects and Clinical Applications in Oncology*. *J Nucl Med.* 3 janv 2001;42(3):432-45.
33. Juhász C, Dwivedi S, Kamson DO, Michelhaugh SK, Mittal S. Comparison of Amino Acid Positron Emission Tomographic Radiotracers for Molecular Imaging of Primary and Metastatic Brain Tumors. *Mol Imaging.* août 2014;13.
34. Jung J, Ahn B-C. Current Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography of Brain Tumors. *Brain Tumor Res Treat.* oct 2018;6(2):47-53.
35. Qi Y, Liu X, Li J, Yao H, Yuan S. Fluorine-18 labeled amino acids for tumor PET/CT imaging. *Oncotarget.* 4 août 2017;8(36):60581-8.
36. Galldiks N, Law I, Pope WB, Arbizu J, Langen K-J. The use of amino acid PET and conventional MRI for monitoring of brain tumor therapy. *NeuroImage Clin.* 18 déc 2016;13:386-94.
37. Filss CP, Cicone F, Shah NJ, Galldiks N, Langen K-J. Amino acid PET and MR perfusion imaging in brain tumours. *Clin Transl Imaging.* 2017;5(3):209-23.
38. Herholz K, Hölzer T, Bauer B, Schröder R, Voges J, Ernestus RI, et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology.* mai 1998;50(5):1316-22.
39. Okubo S, Zhen H-N, Kawai N, Nishiyama Y, Haba R, Tamiya T. Correlation of l-methyl-11C-methionine (MET) uptake with l-type amino acid transporter 1 in human gliomas. *J Neurooncol.* 1 sept 2010;99(2):217-25.
40. Kits A, Martin H, Sanchez-Crespo A, Delgado AF. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET in detecting neuropathologically confirmed recurrent brain tumor after radiation therapy. *Ann Nucl Med.* févr 2018;32(2):132-41.
41. Minamimoto R, Saginoya T, Kondo C, Tomura N, Ito K, Matsuo Y, et al. Differentiation of Brain Tumor Recurrence from Post-Radiotherapy Necrosis with 11C-Methionine PET: Visual Assessment versus Quantitative Assessment. *PLoS ONE.* 13 juill 2015;10(7).

42. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, et al. Diagnostic Accuracy of ¹¹C-Methionine PET for Differentiation of Recurrent Brain Tumors from Radiation Necrosis After Radiotherapy. *J Nucl Med.* 5 janv 2008;49(5):694-9.
43. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-Oncol.* sept 2016;18(9):1199-208.
44. Papin-Michault C, Bonnetaud C, Dufour M, Almairac F, Coutts M, Patouraux S, et al. Study of LAT1 Expression in Brain Metastases: Towards a Better Understanding of the Results of Positron Emission Tomography Using Amino Acid Tracers. *PLoS ONE.* 8 juin 2016;11(6).
45. Youland RS, Kitange GJ, Peterson TE, Pafundi DH, Ramiscal JA, Pokorny JL, et al. The role of LAT1 in ¹⁸F-DOPA uptake in malignant gliomas. *J Neurooncol.* janv 2013;111(1):11-8.
46. Wardak M, Schiepers C, Cloughesy TF, Dahlbom M, Phelps ME, Huang S-C. ¹⁸F-FLT and ¹⁸F-FDOPA PET Kinetics in Recurrent Brain Tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juin 2014;41(6):1199-209.
47. Yee RE, Cheng DW, Huang S-C, Namavari M, Satyamurthy N, Barrio JR. Blood-brain barrier and neuronal membrane transport of 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA. *Biochem Pharmacol.* 15 déc 2001;62(10):1409-15.
48. Schiepers C, Chen W, Cloughesy T, Dahlbom M, Huang S-C. ¹⁸F-FDOPA kinetics in brain tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* oct 2007;48(10):1651-61.
49. 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.* 1 nov 2003;30(11):1561-7.
50. Cicone F, Minniti G, Romano A, Papa A, Scaringi C, Tavanti F, et al. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 janv 2015;42(1):103-11.
51. Lizarraga KJ, Allen-Auerbach M, Czernin J, DeSalles AAF, Yong WH, Phelps ME, et al. ¹⁸F-FDOPA PET for Differentiating Recurrent or Progressive Brain Metastatic Tumors from Late or Delayed Radiation Injury After Radiation Treatment. *J Nucl Med.* 1 janv 2014;55(1):30-6.
52. 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.* 6 janv 2006;47(6):904-11.
53. Tripathi M, Sharma R, D'Souza M, Jaimini A, Panwar P, Varshney R, et al. Comparative evaluation of F-18 FDOPA, F-18 FDG, and F-18 FLT-PET/CT for metabolic imaging of low grade gliomas. *Clin Nucl Med.* déc 2009;34(12):878-83.

54. Karunanithi S, Sharma P, Kumar A, Khangembam BC, Bandopadhyaya GP, Kumar R, et al. 18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 juill 2013;40(7):1025-35.
55. Karunanithi S, Sharma P, Kumar A, Khangembam BC, Bandopadhyaya GP, Kumar R, et al. Comparative diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and 18F-FDOPA PET-CT in recurrent glioma. *Eur Radiol*. 1 sept 2013;23(9):2628-35.
56. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 25 mars 2011;331(6024):1565-70.
57. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol*. 1 janv 2015;27(1):39-46.
58. Cohen JV, Alomari AK, Vortmeyer AO, Jilaveanu LB, Goldberg SB, Mahajan A, et al. Melanoma Brain Metastasis Pseudoprogression after Pembrolizumab Treatment. *Cancer Immunol Res*. mars 2016;4(3):179-82.
59. Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T, Silverman DH, Geist CL, Walter MA, et al. Correlation of 6-18F-Fluoro-L-Dopa PET Uptake with Proliferation and Tumor Grade in Newly Diagnosed and Recurrent Gliomas. *J Nucl Med*. 1 oct 2010;51(10):1532-8.
60. Langen K-J, Hamacher K, Weckesser M, Floeth F, Stoffels G, Bauer D, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol*. 1 avr 2006;33(3):287-94.
61. Grosu A-L, Astner ST, Riedel E, Nieder C, Wiedenmann N, Heinemann F, et al. An Interindividual Comparison of O-(2-[18F]Fluoroethyl)-L-Tyrosine (FET)– and L-[Methyl-11C]Methionine (MET)–PET in Patients With Brain Gliomas and Metastases. *Int J Radiat Oncol*. 15 nov 2011;81(4):1049-58.
62. Weber WA, Wester H-J, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann H-J, 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*. 1 avr 2000;27(5):542-9.
63. Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, Afshar-Oromieh A, Rieken S, Debus J, et al. Intra-individual comparison of 18F-FET and 18F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro-Oncol*. mars 2014;16(3):434-40.
64. Ceccon G, Lohmann P, Stoffels G, Judov N, Filss CP, Rapp M, et al. Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro-Oncol*. févr 2017;19(2):281-8.
65. Lohmann P, Kocher M, Ceccon G, Bauer EK, Stoffels G, Viswanathan S, et al. Combined FET PET/MRI radiomics differentiates radiation injury from recurrent brain metastasis. *NeuroImage Clin*. 19 août 2018;20:537-42.
66. Galldiks N, Kocher M, Langen K-J. Pseudoprogression after glioma therapy: an update. *Expert Rev Neurother*. nov 2017;17(11):1109-15.

67. Kebir S, Rauschenbach L, Galldiks N, Schlaak M, Hattingen E, Landsberg J, et al. Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET imaging for the detection of checkpoint inhibitor-related pseudoprogression in melanoma brain metastases. *Neuro-Oncol.* oct 2016;18(10):1462-4.

VII. ANNEXES

Annexe 1 – Classification OMS 2016 des Gliomes (4)

| Grades | Tumeurs diffuses astrocytaires et oligodendrogiales |
|-----------|---|
| II | Astrocytome diffus, <i>IDH</i> -muté Astrocytome gémistocytique, <i>IDH</i> -muté |
| II | Astrocytome diffus, <i>IDH</i> -non muté |
| II | Astrocytome diffus, NOS |
| III | Astrocytome anaplasique, <i>IDH</i> -muté |
| III | Astrocytome anaplasique, <i>IDH</i> -non muté |
| III | Astrocytome anaplasique, NOS |
| IV | Glioblastome, <i>IDH</i> -non muté Glioblastome à cellules géantes Gliosarcome Glioblastome épithélioïde |
| IV | Glioblastome, <i>IDH</i> -muté |
| IV | Glioblastome, NOS |
| IV | Gliome diffus de la ligne médiane, H3 K27M-muté |
| II | Oligodendrogliome, <i>IDH</i> -muté et codélétion 1p-19q |
| II | Oligodendrogliome, NOS |
| III | Oligodendrogliome anaplasique, <i>IDH</i> -muté et codélétion 1p-19q |
| III | Oligodendrogliome anaplasique, NOS |
| II | Oligoastrocytome, NOS |
| III | Oligoastrocytome anaplasique, NOS |
| | Autres tumeurs astrocytaires |
| I | Astrocytome pilocytique Astrocytome pilomyxoïde |
| I | Astrocytome subépendymaire à cellules géantes |
| II | Xanthoastrocytome pléomorphe |
| III | Xanthoastrocytome pléomorphe anaplasique |
| | Tumeurs épendymaires |
| I | Subépendymome |
| I | Ependymome myxopapillaire |
| I | Ependymome Ependymome papillaire Ependymome à cellules claires Ependymome tanacytique |
| II ou III | Ependymome, <i>RELA</i> fusion-positif |
| III | Ependymome anaplasique |
| | Autres gliomes |
| II | Gliome chordoïde du 3 ^e ventricule |
| I | Gliome angiocentrique |
| - | Astroblastome |

Annexe 2 - Equivalence de doses de radiothérapie

| Type de radiothérapie | Dose totale | Fractions | Dose par fraction | BED | EQD2 |
|------------------------|-------------|-----------|-------------------|-----|------|
| Gammaknife | 24 | 1 | 24 | 216 | 130 |
| Cyberknife | 24 | 8 | 3 | 48 | 29 |
| Cyberknife | 24 | 3 | 8 | 88 | 53 |
| Gammaknife | 25 | 1 | 25 | 233 | 140 |
| Cyberknife | 25 | 4 | 6,25 | 77 | 46 |
| Cyberknife | 26 | 5 | 5,2 | 71 | 43 |
| Cyberknife | 27 | 3 | 9 | 108 | 65 |
| Conventionnelle ou IET | 30 | 10 | 3 | 60 | 36 |
| Cyberknife | 30 | 5 | 6 | 90 | 54 |
| Cyberknife | 30 | 3 | 10 | 130 | 78 |
| Cyberknife | 35 | 5 | 7 | 117 | 70 |
| Cyberknife | 36 | 9 | 4 | 84 | 40 |
| Cyberknife | 36 | 4 | 9 | 144 | 86 |
| Cyberknife | 37 | 3 | 12,33 | 189 | 113 |
| Conventionnelle | 54 | 30 | 1,8 | 86 | 52 |
| Conventionnelle | 59 | 33 | 1,79 | 94 | 56 |
| Conventionnelle | 60 | 30 | 2 | 100 | 60 |
| Conventionnelle | 60 | 27 | 2,22 | 104 | 63 |

*BED = Dose Biologique Efficace = dose totale * [1 + (dose/fraction) / (α/β)]*

EQD2 = Equivalent de Dose par fraction de 2 Gy = BED / [1 + 2 / (α/β)]

α/β = 3 pour le système nerveux central

IET : Irradiation Encéphalique Totale

Dose totale, Dose par fraction, BED et EQD2 sont exprimées en Gray (Gy)

Annexe 3A - Traitement des métastases (par sous-lésion)

| Patient | Histologie | Localisation | Chirurgie | 1 ^{ère} | | | 2 ^{ème} | | | Délai entre 2 traitements | EQD2 totale | Immunothérapie | Diagnostic final | Confirmation | Délai de suivi |
|---------|-----------------------------------|---------------------|-----------|------------------|------|-----------|------------------|------|-----------|------------------------------|----------------|----------------|---------------------|--------------|-------------------|
| | | | | Radiothérapie | Dose | Fractions | Radiothérapie | Dose | Fractions | | | | | | |
| 1a | Adénocarcinome pulmonaire | Cérébelleuse droite | Non | Gammaknife | 25 | 1 | | | | | 140 | Oui | Radionécrose | IRM | 40,75 |
| 1b | | Temporale gauche | Non | Gammaknife | 25 | 1 | Gammaknife | 25 | 1 | 19 | 280 | | Radionécrose | IRM | 40,75 |
| 1c | | Temporale gauche | Non | Gammaknife | 25 | 1 | Gammaknife | 25 | 1 | 19 | 280 | | Radionécrose | IRM | 40,75 |
| 1d | | Occipitale droite | Non | Gammaknife | 25 | 1 | | | | | 140 | | Radionécrose | IRM | 40,75 |
| 1e | | Occipitale droite | Non | Gammaknife | 25 | 1 | | | | | 140 | | Radionécrose | IRM | 40,75 |
| 2a | Adénocarcinome mammaire | Pariétale gauche | Non | Cyberknife | 27 | 3 | | | | | 65 | | Radionécrose | IRM | 7,25 |
| 3a | Adénocarcinome pulmonaire | Temporale droite | Oui | Cyberknife | 24 | 3 | | | | | 53 | Oui | Radionécrose | IRM | 25,83 |
| 3b | | Temporale droite | Oui | Cyberknife | 24 | 3 | | | | | 53 | | Radionécrose | IRM | 25,83 |
| 3c | | Pariétale droite | Non | Cyberknife | 27 | 3 | | | | | 65 | | Radionécrose | IRM | 25,83 |
| 3d | | Pariétale droite | Non | Cyberknife | 27 | 3 | | | | | 65 | | Radionécrose | IRM | 25,83 |
| 3e | | Frontale droite | Non | Cyberknife | 27 | 3 | | | | | 65 | | Progression | IRM | 3,67 |
| 4a | Adénocarcinome pulmonaire | Pariétale gauche | Non | Cyberknife | 27 | 3 | Cyberknife | 36 | 9 | 17 | 115 | Non | Progression | IRM | 11,17 |
| 5a | Adénocarcinome pulmonaire | Frontale droite | Oui | Cyberknife | 24 | 3 | Cyberknife | 36 | 9 | 18 | 103 | Non | Radionécrose | Histologie | 2,83 |
| 5b | | Frontale droite | Oui | Cyberknife | 25 | 4 | Cyberknife | 36 | 9 | 18 | 89 | | Radionécrose | Histologie | 2,83 |
| 5c | | Frontale droite | Oui | Cyberknife | 26 | 5 | Cyberknife | 36 | 9 | 18 | 93 | | Radionécrose | Histologie | 2,83 |
| 6a | Adénocarcinome pulmonaire | Cérébelleuse droite | Non | Cyberknife | 27 | 3 | | | | | 65 | Oui | Radionécrose | Histologie | 3,00 |
| 9a | Adénocarcinome d'origine inconnue | Cérébelleuse gauche | Oui | Cyberknife | 24 | 3 | | | | | 53 | Non | Progression | IRM | 8,92 |
| 9b | | Cérébelleuse gauche | Non | Cyberknife | 27 | 3 | | | | | 65 | | Progression | IRM | 8,92 |
| 9c | | Cérébelleuse gauche | Non | Cyberknife | 27 | 3 | | | | | 65 | | Progression | IRM | 8,92 |
| 9d | | Cérébelleuse gauche | Non | Cyberknife | 27 | 3 | | | | | 65 | | Progression | IRM | 8,92 |
| 9e | | Pariétale gauche | Non | Cyberknife | 37 | 3 | | | | | 113 | | Radionécrose | IRM | 8,92 |
| 11a | Adénocarcinome pulmonaire | Frontale gauche | Oui | Conventionnelle | 30 | 10 | | | | | 36 | Non | Progression | IRM | 11,83 |
| 11b | | Pariétale droite | Non | Conventionnelle | 30 | 10 | | | | | 36 | | Radionécrose | IRM | 19,92 |
| 11c | | Pariétale droite | Non | Conventionnelle | 30 | 10 | | | | | 36 | | Radionécrose | IRM | 19,92 |
| 12a | Adénocarcinome d'origine inconnue | Frontale droite | Oui | Cyberknife | 24 | 3 | | | | | 53 | Non | Radionécrose | IRM | 19,33 |
| 16a | Adénocarcinome pulmonaire | Occipitale droite | Oui | Cyberknife | 24 | 3 | IET | 30 | 10 | 9 | 89 | Non | Radionécrose | IRM | 30,50 |
| 17a | Adénocarcinome pulmonaire | Occipitale droite | Oui | Cyberknife | 24 | 8 | | | | | 29 | Non | Radionécrose | IRM | 4,25 |
| 17b | | Occipitale gauche | Non | IET | 30 | 10 | | | | | 36 | | Progression | IRM | 4,25 |
| 17c | | Frontale droite | Non | IET | 30 | 10 | | | | | 36 | | Progression | IRM | 4,25 |
| 17d | | Frontale droite | Non | IET | 30 | 10 | | | | | 36 | | Progression | IRM | 4,25 |
| 17e | | Frontale gauche | Non | IET | 30 | 10 | | | | | 36 | | Progression | IRM | 4,25 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------------------------|-----|------------|----|----|------------|----|---|----|-----|-----|--------------|------------|-------|
| 17f | | Frontale droite | Oui | IET | 30 | 10 | | | | | 36 | | Progression | IRM | 4,25 |
| 17g | | Frontale droite | Oui | IET | 30 | 10 | | | | | 36 | | Progression | IRM | 4,25 |
| 19a | Adénocarcinome mammaire | Temporale gauche | Non | Cyberknife | 30 | 3 | | | | | 78 | | Radionécrose | IRM | 12,50 |
| 20a | Adénocarcinome ovarien | Pariétale droite | Non | Cyberknife | 27 | 3 | Cyberknife | 27 | 3 | 12 | 130 | | Radionécrose | TDM | 12,00 |
| 20b | | Pontique droite | Non | Cyberknife | 30 | 5 | | | | | 54 | | Progression | TDM | 12,00 |
| 20c | | Cérébelleuse gauche | Oui | Cyberknife | 24 | 3 | | | | | 53 | | Radionécrose | TDM | 12,00 |
| 21a | Carcinome pulmonaire à petites cellules | Cérébelleuse droite | Non | IET | 30 | 10 | | | | | | Non | Radionécrose | IRM | 14,75 |
| 21b | | Mésencéphalique gauche | Non | IET | 30 | 10 | | | | | 36 | | Radionécrose | IRM | 14,75 |
| 21c | | Mésencéphalique gauche | Non | IET | 30 | 10 | | | | | 36 | | Radionécrose | IRM | 14,75 |
| 22a | Adénocarcinome mammaire | Cérébelleuse droite | Oui | Gammaknife | 20 | 1 | | | | | 92 | | Progression | Histologie | 6,00 |
| 23a | Adénocarcinome pulmonaire | Frontale gauche | Non | Gammaknife | 25 | 1 | | | | | 140 | Non | Radionécrose | IRM | 31,58 |
| 24a | Adénocarcinome pulmonaire | Frontale gauche | Non | Gammaknife | 25 | 1 | | | | | 140 | Non | Radionécrose | IRM | 19,92 |
| 24b | | Occipitale gauche | Non | Gammaknife | 25 | 1 | | | | | 140 | | Radionécrose | IRM | 19,92 |
| 26a | Carcinome épidermoïde pulmonaire | Cérébelleuse gauche | Oui | Cyberknife | 35 | 5 | | | | | 70 | Non | Radionécrose | IRM | 3,75 |
| 26b | | Cérébelleuse gauche | Oui | Cyberknife | 35 | 5 | | | | | 70 | | Progression | IRM | 3,75 |
| 27a | Adénocarcinome pulmonaire | Frontale droite | Non | Cyberknife | 24 | 1 | | | | | 130 | Oui | Progression | IRM | 7,00 |
| 27b | | Pariétale gauche | Non | Gammaknife | 25 | 1 | | | | | 140 | | Progression | IRM | 7,00 |
| 27c | | Temporale gauche | Non | Cyberknife | 27 | 3 | | | | | 65 | | Radionécrose | Histologie | 1,75 |
| 27d | | Pariétale droite | Non | Cyberknife | 27 | 3 | | | | | 65 | | Radionécrose | IRM | 7,00 |
| 28a | Carcinome pulmonaire à petites cellules | Frontale gauche | Oui | Cyberknife | 24 | 3 | | | | | 53 | Non | Radionécrose | IRM | 25,92 |
| 29a | Adénocarcinome pulmonaire | Temporale gauche | Non | Gammaknife | 25 | 1 | | | | | 140 | Non | Progression | Histologie | 4,58 |
| 29b | | Temporale gauche | Non | Gammaknife | 25 | 1 | | | | | 140 | | Progression | Histologie | 4,58 |
| 31a | Carcinome vésical | Temporale gauche | Non | Cyberknife | 27 | 3 | Cyberknife | 27 | 3 | 73 | 130 | | Radionécrose | IRM | 33,92 |
| 34a | Adénocarcinome pulmonaire | Occipitale droite | Non | Cyberknife | 27 | 3 | | | | | 65 | Oui | Radionécrose | Histologie | 1,83 |
| 34b | | Pariétale gauche | Non | Cyberknife | 27 | 3 | | | | | 65 | | Radionécrose | IRM | 8,75 |
| 34c | | Cérébelleuse droite | Non | Cyberknife | 27 | 3 | | | | | 65 | | Radionécrose | IRM | 8,75 |

IET : Irradiation Encéphalique Totale ; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Doses et EQD2 exprimées en Gray (Gy)

Délais exprimés en mois

Annexe 3B - Traitement des gliomes (par sous-lésion)

| Patient | Histologie | Localisation | Chirurgie | 1ère Radiothérapie | Dose | Fractions | 2ème Radiothérapie | Dose | Fractions | Délai entre 2 traitements | EQD2 totale | Diagnostic final | Confirmation | Délai de suivi |
|---------|-------------------------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-----------|-----------------------|------|-----------|------------------------------|----------------|------------------|--------------|-------------------|
| 7a | Glioblastome | Pariétale gauche | Oui | Conventionnelle | 60 | 30 | Cyberknife | 36 | 4 | 14 | 146 | Progression | IRM | 9,0 |
| 8a | Oligodendrogliome | Frontale gauche | Oui | Aucune | | | | | | | | Progression | Histologie | 4,9 |
| 10a | Glioblastome | Temporale droite | Oui | Conventionnelle | 60 | 30 | | | | | 60 | Progression | Histologie | 7,7 |
| 13a | Astrocytome anaplasique | Frontale droite | Oui | Conventionnelle | 60 | 27 | | | | | 63 | Radionécrose | IRM | 11,0 |
| 14a | Glioblastome | Temporale droite | Oui | Conventionnelle | 60 | 30 | | | | | 60 | Progression | Histologie | 1,9 |
| 15a | Oligodendrogliome | Frontale droite | Non | Conventionnelle | 60 | 30 | | | | | 60 | Radionécrose | IRM | 15,7 |
| 15b | | Frontale droite | Non | Conventionnelle | 60 | 30 | | | | | 60 | Radionécrose | IRM | 15,7 |
| 18a | Glioblastome | Temporale droite | Oui | Conventionnelle | 60 | 30 | | | | | 60 | Progression | IRM | 7,6 |
| 25a | Oligodendrogliome | Frontale droite | Oui | Conventionnelle | 54 | 30 | Cyberknife | 36 | 9 | 92 | 102 | Progression | IRM | 9,4 |
| 25b | | Frontale droite | Oui | Conventionnelle | 54 | 30 | Cyberknife | 36 | 9 | 92 | 102 | Progression | IRM | 9,4 |
| 30a | Oligodendrogliome | Frontale droite | Oui | Conventionnelle | 59 | 33 | Cyberknife | 36 | 9 | 93 | 107 | Progression | IRM | 1,9 |
| 30b | | Frontale droite | Oui | Conventionnelle | 59 | 33 | Cyberknife | 36 | 9 | 93 | 107 | Radionécrose | IRM | 1,9 |
| 30c | | Frontale droite | Oui | Conventionnelle | 59 | 33 | Cyberknife | 36 | 9 | 93 | 107 | Radionécrose | IRM | 1,9 |
| 30d | | Frontale droite | Oui | Conventionnelle | 59 | 33 | Cyberknife | 36 | 9 | 93 | 107 | Progression | IRM | 1,9 |
| 32a | Oligodendrogliome | Frontale droite | Oui | Aucune | | | | | | | | Radionécrose | IRM | 46,9 |
| 33a | Astrocytome anaplasique | Thalamique droite | Non | Cyberknife | 30 | 5 | | | | | 54 | Radionécrose | IRM | 28,2 |
| 33b | | Temporale droite | Oui | Conventionnelle | 60 | 27 | | | | | 63 | Radionécrose | IRM | 28,2 |
| 35a | Oligodendrogliome | Pariétale droite | Oui | Aucune | | | | | | | | Radionécrose | IRM | 28,2 |

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Doses et EQD2 exprimées en Gray (Gy)

Délais exprimés en mois

Annexe 4A – Paramètres quantitatifs des métastases

| Morphologie de la fixation | | | | | | Paramètres quantitatifs « Haute Résolution » | | | | | | Paramètres quantitatifs « Résolution Conventiennelle » | | |
|----------------------------|----------------|--------------------------------------|----------------------------|---|--|--|--------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---|---------------------------|---------------------------|
| Patient | Taille (mm) | Concordance Dopa et Gadolinium | Aspect morphologique | Hyperfixation corticale adjacente | Echelle visuelle par rapport aux striata | SUV _{max} | SUV _{pic} | Rapport | Rapport | Rapport | Rapport | SUV _{max} | Rapport | Rapport |
| | | | | | | | | SUV _{max} L/N | SUV _{max} L/S | SUV _{pic} L/N | SUV _{pic} L/S | | SUV _{max} L/N | SUV _{max} L/S |
| 1a | 9 | DOPA + ; Gado + | Focal isolé | Non | Inférieure | 4,29 | 3,28 | 1,27 | 1,24 | 0,70 | 0,83 | 3,7 | 1,18 | 0,85 |
| 1b | 35 | DOPA + ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Non | Inférieure | 4,27 | 3,08 | 1,30 | 1,38 | 0,70 | 0,78 | 3,26 | 1,37 | 0,75 |
| 1c | 35 | DOPA + ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Non | Egale | 6,15 | 3,62 | 1,65 | 1,59 | 1,01 | 0,91 | 4,18 | 1,68 | 0,96 |
| 1d | 6 | DOPA + ; Gado + | Focal isolé | Non | Inférieure | 3,5 | 2,5 | 1,31 | 1,34 | 0,57 | 0,63 | 2,71 | 1,43 | 0,62 |
| 1e | 8 | DOPA + ; Gado + | Focal isolé | Non | Non fixant | 3,35 | 2,28 | 1,44 | 1,29 | 0,55 | 0,58 | 2,52 | 1,14 | 0,58 |
| 2a | 22 | DOPA + ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Oui | Inférieure | 3,2 | 2,31 | 1,45 | 1,58 | 0,65 | 0,74 | 2,19 | 1,24 | 0,61 |
| 3a | 39 | DOPA + E ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Oui | Supérieure | 4,21 | 2,21 | 2,03 | 1,67 | 1,13 | 0,93 | 2,77 | 1,68 | 1,01 |
| 3b | 39 | DOPA + E ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Oui | Supérieure | 4,95 | 2,46 | 1,90 | 1,80 | 1,32 | 1,04 | 2,98 | 1,97 | 1,08 |
| 3c | 56 | DOPA + E ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Oui | Inférieure | 2,51 | 1,53 | 1,43 | 1,29 | 0,67 | 0,65 | 1,79 | 1,39 | 0,65 |
| 3d | 56 | DOPA + E ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Oui | Supérieure | 4,52 | 2,55 | 2,37 | 2,09 | 1,21 | 1,08 | 3,03 | 2,24 | 1,10 |
| 3e | 10 | DOPA + ; Gado + | Focal isolé | Non | Egale | 3,28 | 1,77 | 1,86 | 1,38 | 0,88 | 0,75 | 2,06 | 1,43 | 0,75 |
| 4a | Non mesurable | | Circonférentiel hétérogène | | Supérieure | 3,57 | 1,67 | 2,48 | 1,69 | 1,10 | 0,81 | 2,15 | 1,99 | 0,90 |
| 5a | 29 | DOPA + E ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Non | Inférieure | 4,41 | 2,69 | 1,89 | 1,69 | 0,79 | 0,74 | 2,97 | 1,66 | 0,76 |
| 5b | 29 | DOPA + ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Non | Inférieure | 3,76 | 2,59 | 1,61 | 1,63 | 0,67 | 0,71 | 2,84 | 1,59 | 0,72 |
| 5c | 29 | DOPA + ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Non | Inférieure | 4,11 | 2,46 | 1,76 | 1,55 | 0,74 | 0,67 | 2,7 | 1,51 | 0,69 |
| 6a | 21 | DOPA + ; Gado + | Circonférentiel homogène | Non | Supérieure | 7,16 | 3,75 | 2,83 | 1,95 | 1,57 | 1,40 | 4,44 | 2,24 | 1,41 |
| 9a | 15 | DOPA + E ; Gado + | Circonférentiel homogène | Oui | Supérieure | 6,49 | 3,82 | 2,13 | 1,61 | 1,23 | 1,07 | 4,39 | 1,74 | 1,09 |
| 9b | 21 | DOPA + E ; Gado + | Circonférentiel homogène | Oui | Supérieure | 5,69 | 3,84 | 2,13 | 1,88 | 1,08 | 1,07 | 4,19 | 1,81 | 1,04 |
| 9c | 21 | DOPA + E ; Gado + | Focal sur Circonférentiel | Non | Supérieure | 6,41 | 4,01 | 2,40 | 1,97 | 1,22 | 1,12 | 4,6 | 1,99 | 1,15 |
| 9d | 21 | DOPA + E ; Gado + | Circonférentiel homogène | Non | Supérieure | 8,96 | 5,08 | 3,37 | 2,20 | 1,70 | 1,42 | 5,88 | 2,61 | 1,47 |
| 9e | 3 | DOPA - ; Gado + | Non fixant | Non | Non fixant | 2,53 | 1,65 | 1,15 | 1,04 | 0,48 | 0,46 | 1,55 | 0,91 | 0,39 |
| 11a | 10 | DOPA + ; Gado + | Focal isolé | Non | Inférieure | 4,64 | 2,63 | 1,50 | 1,52 | 0,99 | 0,93 | 2,83 | 1,48 | 0,90 |
| 11b | 36 | DOPA + ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Non | Inférieure | 4,28 | 2,54 | 1,61 | 1,37 | 0,91 | 0,89 | 2,82 | 1,29 | 0,90 |
| 11c | 36 | DOPA + ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Non | Supérieure | 6,14 | 3,18 | 2,31 | 1,72 | 1,30 | 1,12 | 3,75 | 1,71 | 1,20 |
| 12a | 31 | DOPA + E ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Non | Inférieure | 5,31 | 3,23 | 1,56 | 1,46 | 0,93 | 0,77 | 3,54 | 1,44 | 0,77 |
| 16a | Non mesurable | DOPA - ; Gado + | Non fixant | Oui | Non fixant | 2,01 | 1,43 | 0,97 | 0,93 | 0,50 | 0,56 | 1,52 | 1,00 | 0,81 |
| 17a | 14 | DOPA - ; Gado + | Non fixant | Oui | Inférieure | 4,81 | 3,14 | 1,65 | 1,64 | 0,99 | 1,02 | 3,02 | 1,48 | 0,89 |
| 17b | 25 | DOPA + ; Gado + | Circonférentiel homogène | Non | Supérieure | 6,38 | 3,59 | 2,04 | 1,55 | 1,31 | 1,17 | 4,13 | 1,84 | 1,22 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|---------------|-------------------|----------------------------|-----|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 17c | 21 | DOPA + ; Gado + | Focal sur Circonférentiel | Non | Supérieure | 7,46 | 4,12 | 2,46 | 2,17 | 1,53 | 1,34 | 4,12 | 1,28 | 1,22 |
| 17d | 50 | DOPA + ; Gado + | Circonférentiel homogène | Non | Supérieure | 7,38 | 3,96 | 2,65 | 2,06 | 1,52 | 1,29 | 4,84 | 2,11 | 1,43 |
| 17e | 17 | DOPA + ; Gado + | Lésion pleine | Non | Supérieure | 6,72 | 4,06 | 2,43 | 2,14 | 1,38 | 1,32 | 4,68 | 2,28 | 1,38 |
| 17f | 16 | DOPA + E ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Non | Supérieure | 5,58 | 3,8 | 1,76 | 1,98 | 1,15 | 1,24 | 4,32 | 1,29 | 1,28 |
| 17g | 30 | DOPA + E ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Non | Supérieure | 7,63 | 3,81 | 2,70 | 2,05 | 1,57 | 1,24 | 4,78 | 2,38 | 1,41 |
| 19a | 22 | DOPA - ; Gado + | Non fixant | Oui | Non fixant | 3,41 | 2,13 | 1,23 | 1,14 | 0,59 | 0,62 | 2,34 | 1,15 | 0,63 |
| 20a | 5 | DOPA + ; Gado + | Focal isolé | Non | Inférieure | 4,17 | 2,32 | 1,72 | 1,23 | 0,59 | 0,52 | 2,63 | 1,32 | 0,52 |
| 20b | 8 | DOPA + ; Gado + | Focal isolé | Non | Egale | 6,27 | 3,83 | 2,15 | 1,72 | 0,89 | 0,87 | 3,38 | 1,60 | 0,66 |
| 20c | Non mesurable | DOPA - ; Gado - | Non fixant | Non | Non fixant | 2,22 | 1,93 | 0,62 | 0,69 | 0,31 | 0,44 | 1,64 | 0,59 | 0,32 |
| 21a | 10 | DOPA + E ; Gado + | Focal isolé | Oui | Inférieure | 5,01 | 4,05 | 1,27 | 1,38 | 0,73 | 0,95 | 4,4 | 1,36 | 0,84 |
| 21b | 21 | DOPA - ; Gado + | Non fixant | Non | Non fixant | 4,5 | 3,08 | 1,26 | 1,07 | 0,66 | 0,72 | 3,67 | 1,44 | 0,70 |
| 21c | 6 | DOPA + ; Gado + | Focal sur Circonférentiel | Non | Supérieure | 9,4 | 4,04 | 2,22 | 1,36 | 1,37 | 0,95 | 5,09 | 1,65 | 0,97 |
| 22a | 19 | DOPA + E ; Gado + | Lésion pleine | Non | Supérieure | 6,62 | 4,05 | 1,84 | 1,79 | 1,45 | 1,31 | 4,73 | 1,83 | 1,34 |
| 23a | 7 | DOPA + ; Gado + | Focal isolé | Non | Inférieure | 3,33 | 1,98 | 1,49 | 1,19 | 0,72 | 0,71 | 2,29 | 1,32 | 0,72 |
| 24a | 7 | DOPA + ; Gado + | Focal isolé | Non | Inférieure | 3,96 | 2,13 | 1,77 | 1,37 | 0,90 | 0,85 | 2,57 | 1,52 | 0,86 |
| 24b | 17 | DOPA + ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Oui | Inférieure | 3,72 | 2,22 | 1,86 | 1,33 | 0,84 | 0,88 | 2,48 | 1,53 | 0,83 |
| 26a | 29 | DOPA + ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Oui | Inférieure | 4,75 | 3,38 | 1,08 | 1,15 | 0,83 | 0,86 | 3,72 | 1,16 | 0,86 |
| 26b | 29 | DOPA + ; Gado + | Focal sur Circonférentiel | Oui | Supérieure | 7,36 | 3,56 | 1,68 | 1,21 | 1,29 | 0,91 | 4,17 | 1,30 | 0,96 |
| 27a | 18 | DOPA + E ; Gado + | Circonférentiel homogène | Non | Egale | 6,62 | 4,11 | 1,67 | 1,73 | 0,94 | 0,95 | 4,51 | 1,75 | 0,95 |
| 27b | 8 | DOPA - ; Gado + | Non fixant | Non | Non fixant | 4,03 | 2,71 | 1,45 | 1,18 | 0,57 | 0,63 | 2,94 | 1,43 | 0,62 |
| 27c | 22 | DOPA - ; Gado + | Non fixant | Oui | Non fixant | 4,25 | 3,3 | 1,18 | 1,39 | 0,60 | 0,76 | 4,11 | 1,64 | 0,87 |
| 27d | 5 | DOPA - ; Gado + | Non fixant | Non | Non fixant | 3,18 | 2,34 | 1,30 | 1,27 | 0,45 | 0,54 | 2,3 | 0,78 | 0,49 |
| 28a | 16 | DOPA - ; Gado + | Non fixant | Non | Non fixant | 2,53 | 1,83 | 1,05 | 1,08 | 0,50 | 0,53 | 2,11 | 1,14 | 0,56 |
| 29a | 20 | DOPA + ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Oui | Inférieure | 5,58 | 4,31 | 1,71 | 2,14 | 0,68 | 0,91 | 4,36 | 1,92 | 0,79 |
| 29b | 20 | DOPA + ; Gado + | Circonférentiel hétérogène | Oui | Egale | 7,34 | 4,51 | 2,25 | 2,24 | 0,90 | 0,95 | 5,19 | 2,29 | 0,95 |
| 31a | 32 | DOPA + ; Gado + | Circonférentiel homogène | Oui | Inférieure | 5,54 | 2,48 | 2,26 | 1,80 | 0,97 | 0,88 | 2,85 | 1,55 | 0,81 |
| 34a | 36 | DOPA + E ; Gado + | Circonférentiel homogène | Oui | Supérieure | 5,25 | 3,1 | 2,24 | 1,95 | 1,15 | 1,01 | 3,45 | 1,99 | 1,01 |
| 34b | 9 | DOPA - ; Gado + | Non fixant | Non | Non fixant | 2,17 | 1,61 | 0,77 | 0,83 | 0,47 | 0,52 | 1,73 | 0,83 | 0,50 |
| 34c | 19 | DOPA + E ; Gado + | Circonférentiel homogène | Non | Supérieure | 6,57 | 3,35 | 1,90 | 1,57 | 1,43 | 1,09 | 3,9 | 1,59 | 1,14 |

DOPA et Gado + / - : présence ou absence de fixation de DOPA ou prise de contraste Gadolinée ; E : fixation de la DOPA plus étendue que la prise de contraste gadolinée

L/N : rapport tumeur sur parenchyme normal ; L/S : rapport tumeur sur striata

Annexe 4B – Paramètres quantitatifs des gliomes

| Morphologie de la fixation | | | | Paramètres quantitatifs "Haute Résolution" | | | | | | | | Paramètres quantitatifs "Résolution Conventiennelle" | | | |
|----------------------------|---------------|--------------------|------------------------------|--|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| Patient | Taille (mm) | Concordance | Aspect morphologique | Hyperfixation corticale adjacente | Echelle Visuelle par rapport aux striata | SUV _{max} | SUV _{pic} | Rapport | Rapport | Rapport | Rapport | SUV _{max} | Rapport | Rapport | |
| | | DOPA et Gadolinium | | | | | | SUV _{max} | SUV _{max} | SUV _{pic} | SUV _{pic} | | SUV _{max} | SUV _{pic} | SUV _{max} |
| | | | | | | | | L/N | L/S | L/N | L/S | | | L/N | L/S |
| 7a | 25 | DOPA + ; GADO + | Lésion pleine | Oui | Supérieure | 4,58 | 2,97 | 2,84 | 2,65 | 1,22 | 1,29 | 3,5 | 2,57 | 1,32 | |
| 8a | Non mesurable | DOPA - ; GADO - | Non fixant | Non | Inférieure | 2,36 | 1,45 | 1,07 | 1,15 | 0,48 | 0,49 | 1,55 | 1,08 | 0,44 | |
| 10a | 5 | DOPA + ; GADO + | Focal isolé | Non | Supérieure | 8,13 | 3,46 | 2,44 | 1,42 | 1,08 | 0,73 | 4,68 | 1,81 | 0,86 | |
| 13a | Non mesurable | DOPA - ; GADO - | Non fixant | Non | Non fixant | 0,92 | 0,83 | 0,43 | 0,50 | 0,13 | 0,20 | 0,6 | 0,34 | 0,12 | |
| 14a | 9 | DOPA + ; GADO - | Focal isolé | Non | Supérieure | 6,54 | 2,65 | 3,32 | 1,74 | 1,30 | 0,84 | 3,69 | 2,18 | 1,08 | |
| 15a | Non mesurable | DOPA + ; GADO - | Circonférentielle hétérogène | Oui | Supérieure | 10,17 | 7,16 | 3,57 | 3,18 | 1,65 | 1,79 | 8,05 | 3,14 | 1,85 | |
| 15b | Non mesurable | DOPA + ; GADO - | Lésion pleine | Oui | Supérieure | 7,83 | 6,33 | 2,75 | 2,81 | 1,27 | 1,58 | 6,86 | 2,68 | 1,58 | |
| 18a | 50 | DOPA + ; GADO + | Circonférentielle homogène | Non | Supérieure | 5,84 | 3,69 | 1,97 | 1,99 | 1,23 | 1,14 | 3,94 | 2,03 | 1,09 | |
| 25a | Non mesurable | DOPA + ; GADO + | Circonférentielle hétérogène | Oui | Supérieure | 6,16 | 5,09 | 2,37 | 3,39 | 1,54 | 1,97 | 4,65 | 2,96 | 1,63 | |
| 25b | Non mesurable | DOPA + ; GADO - | Circonférentielle homogène | Non | Supérieure | 9,68 | 6,56 | 3,72 | 4,37 | 2,41 | 2,53 | 7,45 | 4,75 | 2,61 | |
| 30a | Non mesurable | DOPA + ; GADO - | Circonférentielle homogène | Oui | Supérieure | 15,57 | 9,55 | 5,09 | 5,16 | 2,11 | 2,56 | 10,87 | 5,15 | 2,40 | |
| 30b | Non mesurable | DOPA - ; GADO + | Non fixant | Oui | Inférieure | 5,23 | 4,77 | 1,71 | 2,58 | 0,71 | 1,28 | 4,05 | 1,92 | 0,90 | |
| 30c | Non mesurable | DOPA + ; GADO - | Lésion pleine | Oui | Supérieure | 12,21 | 6,41 | 3,99 | 3,46 | 1,65 | 1,72 | 7,71 | 3,65 | 1,71 | |
| 30d | 5 | DOPA + ; GADO + | Focal isolé | Oui | Supérieure | 9,41 | 8,46 | 3,08 | 4,57 | 1,27 | 2,27 | 8,49 | 4,02 | 1,88 | |
| 32a | Non mesurable | DOPA - ; GADO - | Non fixant | Non | Non fixant | 2,02 | 1,41 | 0,87 | 0,89 | 0,38 | 0,46 | 1,52 | 0,89 | 0,44 | |
| 33a | 17 | DOPA + ; GADO + | Focal sur circonférentiel | Non | Inférieure | 3 | 1,72 | 1,41 | 1,11 | 0,78 | 0,79 | 1,99 | 1,19 | 0,81 | |
| 33b | Non mesurable | DOPA - ; GADO - | Non fixant | Non | Non fixant | 0,94 | 0,67 | 0,69 | 0,64 | 0,25 | 0,31 | 0,76 | 0,84 | 0,31 | |
| 35a | Non mesurable | DOPA - ; GADO - | Non fixant | Non | Non fixant | 1,47 | 0,78 | 0,84 | 0,90 | 0,26 | 0,25 | 0,97 | 1,02 | 0,26 | |

DOPA et Gado + / - : présence ou absence de fixation de DOPA ou prise de contraste Gadolinée ; E : fixation de la DOPA plus étendue que la prise de contraste gadolinée

L/N : rapport tumeur sur parenchyme normal ; L/S : rapport tumeur sur striata

AUTEUR : Nom : DELABY

Prénom : Gauthier

Date de Soutenance : 25/04/2019

Titre de la Thèse : Retour d'expérience sur la TEP cérébrale à la [¹⁸F]-Fluoro-DOPA dans le diagnostic différentiel entre radionécrose et progression des tumeurs cérébrales primitives et secondaires irradiées.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Médecine Nucléaire

DES + spécialité : Médecine Nucléaire

Mots-clés : TEP ; DOPA ; Métastases cérébrales ; Radionécrose ; Immunothérapie

Résumé :

Objectifs : Nous avons évalué les performances de la TEP cérébrale à la Fluoro-DOPA dans le diagnostic différentiel entre radionécrose et progression des métastases cérébrales traitées par radiothérapie, en évaluant les critères diagnostiques proposés dans la littérature, en recherchant de nouveaux critères portant sur des paramètres morphologiques et quantitatifs en haute résolution, puis en évaluant l'impact du traitement par immunothérapie sur ces performances.

Méthode : 47 métastases cérébrales (23 patients) suspectes de récurrence sur l'IRM cérébrale ont été analysées rétrospectivement. La TEP à la [¹⁸F]-Fluoro-DOPA était réalisée avec deux protocoles de reconstruction de résolutions différentes. Les paramètres quantitatifs dérivés des SUV_{max} et SUV_{pic} de la tumeur, des striata et du parenchyme normal étaient recueillis. L'aspect morphologique de la fixation et sa correspondance avec la prise de contraste gadolinée des lésions étaient étudiés. Le diagnostic final était confirmé par l'examen histologique ou par les IRM cérébrales de suivi. L'exposition à une immunothérapie au cours du traitement était recueillie.

Résultats : 18 métastases (38%) étaient considérées en progression. Le diagnostic histologique était disponible pour 6 lésions. Les critères en « Résolution Conventiionnelle » décrits dans la littérature n'étaient pas assez performants, avec un excès de faux-positifs (sensibilité de 83% et spécificité de 38%). En « Haute Résolution », tous les paramètres quantitatifs étaient associés au diagnostic final. Le meilleur paramètre était la SUV_{pic} avec un seuil de 3,56 g/ml permettant le diagnostic de progression avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 89%. Aucun aspect morphologique n'était significativement associé à la progression tumorale. Après exclusion des patients sous immunothérapie, les performances de tous les paramètres quantitatifs s'amélioraient. Au seuil de SUV_{pic} de 3,56 g/ml, la sensibilité et la spécificité montaient à 88% et 91% respectivement pour le diagnostic de progression.

Conclusion : La TEP à la Fluoro-DOPA est excellente pour différencier la radionécrose de la progression des métastases cérébrales. Elle peut cependant être prise en défaut en cas d'immunothérapie, justifiant la recherche de critères d'interprétation supplémentaires dans cette population.

Composition du Jury :

Président : Pr Damien HUGLO

Assesseurs : Pr Franck SEMAH, Pr Nicolas REYNS, Dr Raphaëlle MOUTTET-AUDOUARD, Dr Grégory PETYT