

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : **2021**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Caractérisation des méningiomes en TEP DOTATOC et évaluation des  
performances de la TEP pour discriminer les méningiomes des  
diagnostics différentiels**

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2021 à 18h  
au Pôle Recherche  
**Par Lohan STEVENS**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Damien HUGLO**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Nicolas REYNS**

**Monsieur le Professeur Franck SEMAH**

**Directrice de thèse :**

**Madame le Docteur Alice DUBOIS-JAILLARD**

---

### **Avertissement**

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

## LISTE DES ABREVIATIONS

CBTRUS : Central Brain Tumor Registry of the United States  
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire  
DTPA : acide diéthylène triamine penta acétique  
EANM : European Association of Nuclear Medicine  
EMA : antigène épithélial membranaire  
EORTC : organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer  
FDG : Fluorodésoxyglucose  
FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery  
GTV : Growth Target Volume  
Gy : gray  
IQR : intervalle interquartile  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
keV : kiloélectronvolt  
LLC : leucémie lymphoïde chronique  
MALT : mucosa associated lymphoid tissue  
MBq : mégabecquerel  
mSv : millisievert  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PRRT : Peptide Receptor Radionuclide Therapy  
PTV : Planning Target Volume  
Q1 : 1er quartile  
Q3 : 3ème quartile  
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire  
SEP : sclérose en plaques  
SSTR : récepteur de la somatostatine  
SUV : Standard Uptake Value  
TDM : tomodensitométrie  
TEP : tomographie par émission de positons  
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

# TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>6</b>
<b>I. Méningiomes</b>	<b>6</b>
1. Généralités et épidémiologie	6
2. Facteurs de risque	8
3. Signes cliniques	10
4. Anatomopathologie	11
5. Imagerie morphologique	19
6. Prise en charge	26
<b>II. Tomographie par émission de positons</b>	<b>31</b>
1. Principes, radioactivité	31
2. Détection TEP	32
3. Gallium 68	33
4. Synthèse des analogues de la somatostatine marqués au gallium 68	35
5. Analogues de la somatostatine	37
6. TEP-TDM aux analogues de la somatostatine marqués au gallium 68	39
<b>III. Utilisation de la TEP-TDM au 68Ga-DOTATOC dans le cadre de la prise en charge des méningiomes</b>	<b>43</b>
1. Sensibilité diagnostique et diagnostic différentiel	45
2. Meilleure délimitation tumorale et planification de la radiothérapie	49
3. Grading tumoral et valeur pronostique	51
4. Bilan d'extension ou caractérisation de lésion extra-cérébrale suspecte	52
5. Surveillance post-thérapeutique et suivi sous traitement	53
6. Perspectives théranostiques	54
<b>IV. Objectifs de l'étude</b>	<b>57</b>
<b>MÉTHODOLOGIE</b>	<b>58</b>
<b>I. Patients</b>	<b>58</b>
1. Critères d'inclusion	58
2. Critères d'exclusion	58
3. Recueil des données cliniques	58
<b>II. TEP au DOTATOC</b>	<b>60</b>
1. Réalisation des examens	60
2. Recueil des données	61
3. Analyses statistiques	64
<b>RÉSULTATS</b>	<b>65</b>
<b>I. Etude descriptive</b>	<b>65</b>
1. Population	65
2. Lésions	68
<b>II. Caractérisation des méningiomes en TEP DOTATOC</b>	<b>69</b>
1. Grade anatomopathologique	70
2. Nombre de lésions	71
3. Caractère calcifié	72
4. Atteinte osseuse	73
5. Caractère sous-cutané/atteinte des parties molles extra-cérébrales	74
6. Caractère initial ou récidivant	75
<b>III. Comparaison entre méningiomes et leurs diagnostics différentiels</b>	<b>76</b>
<b>IV. Autres résultats</b>	<b>85</b>
1. Fixation en TEP FDG	85
2. Impact sur la prise en charge grâce à la TEP DOTATOC	86

<b>DISCUSSION</b>	<b>92</b>
<b>I. Caractérisation des méningiomes en TEP DOTATOC</b>	<b>92</b>
1. Population	92
2. Caractère trans-osseux	92
3. Caractère initial versus récidivant	93
4. Nombre de lésions	94
5. Grade anatomopathologique	94
6. Autres	96
<b>II. Discrimination entre méningiomes et diagnostics différentiels</b>	<b>97</b>
1. Diagnostic différentiel via l'intensité de fixation	97
2. Pièges et limites de la TEP DOTATOC	100
<b>III. Apports de la TEP DOTATOC</b>	<b>102</b>
1. Caractérisation de lésions	102
2. Impact sur la prise en charge de la TEP DOTATOC	103
3. Points forts de l'étude	104
<b>IV. Limites de l'étude</b>	<b>105</b>
<b>V. Synthèse et perspectives</b>	<b>107</b>
1. Synthèse	107
2. Perspectives	107
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>109</b>

# RÉSUMÉ

**Contexte** : Les méningiomes sont les tumeurs primitives les plus fréquentes du système nerveux central. Ils peuvent poser des problèmes diagnostiques, notamment en cas d'antécédent de cancer chez les patients. C'est pourquoi l'objectif de notre étude était de caractériser les méningiomes en TEP DOTATOC, et d'évaluer les performances de la TEP pour les discriminer de leurs diagnostics différentiels.

**Méthode** : Nous avons étudié rétrospectivement les données des patients ayant bénéficié d'une TEP <sup>68</sup>Ga-DOTATOC au CHRU de Lille pour motif « méningiome ». Nous avons recueilli pour chaque patient des données cliniques (antécédents, indication de la TEP DOTATOC, diagnostic retenu, impact sur la prise en charge) et d'imagerie (nombre de lésions, caractère calcifié, atteinte osseuse ou sous-cutanée, et différents paramètres de fixation). Nous avons ensuite évalué la relation entre la fixation des méningiomes et les différents paramètres recueillis, l'existence d'une différence significative de fixation entre les méningiomes et les autres diagnostics retenus, ainsi que l'impact de la TEP sur la prise en charge.

**Résultats** : 38 patients ont été inclus, pour 80 lésions au total, avec pour diagnostics retenus 29 méningiomes (70 lésions) et 9 diagnostics différentiels (10 lésions).

Concernant les méningiomes, une corrélation significative était retrouvée entre une fixation élevée et le caractère trans-osseux, le caractère initial, et le nombre de lésions chez un même patient. Une différence significative de fixation était retrouvée entre les méningiomes et les diagnostics différentiels, pour l'ensemble des paramètres de fixation étudiés ( $p < 0,001$ ). La TEP DOTATOC a eu un impact sur la prise en charge pour 39,5% des patients.

**Conclusion** : La TEP DOTATOC est un examen efficace pour aider à la prise en charge optimale des méningiomes, ainsi que pour discriminer les méningiomes de leurs diagnostics différentiels dans des situations diagnostiques problématiques.

# INTRODUCTION

## I. Méningiomes

### 1. Généralités et épidémiologie

Les méninges entourent le système nerveux central et sont constituées des pachyméninges (épaisses) représentées par la **dure-mère**, et des leptoméninges (membranes minces) comprenant l'**arachnoïde** et la **pie-mère**, entre lesquelles se trouve l'espace sous-arachnoïdien, rempli de liquide cérébro-spinal.

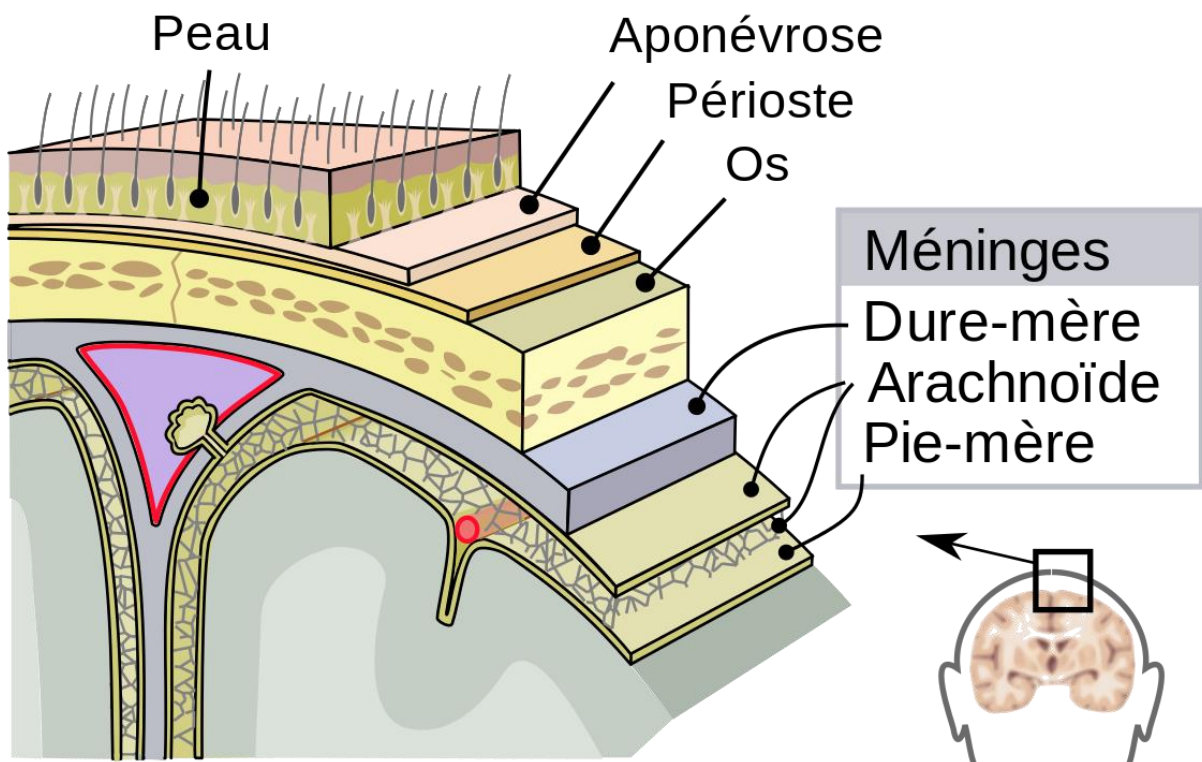


Figure 1 - Représentation des méninges crâniennes autour du système nerveux central (123)

Le méningiome est une tumeur développée à partir des **cellules arachnoïdiennes** des méninges (1).

C'est la **tumeur cérébrale primitive la plus fréquente**, dont elle représente 20% des cas (2).

Si on s'intéresse au système nerveux central dans sa globalité, les méningiomes représentent 37% des tumeurs, et 53% si on ne considère que les tumeurs bénignes.

L'incidence est estimée à 8.33/100 000 habitants en 2015 (2), elle augmente avec l'âge, d'autant plus après 65 ans avec un maximum de 22.2/100 000 habitants entre 75 et 89 ans, mais l'âge moyen au diagnostic est de **52 ans**. Il existe une **prédominance féminine** (ratio femme/homme de 2:1) ainsi que chez les personnes noires comparativement aux personnes caucasiennes.

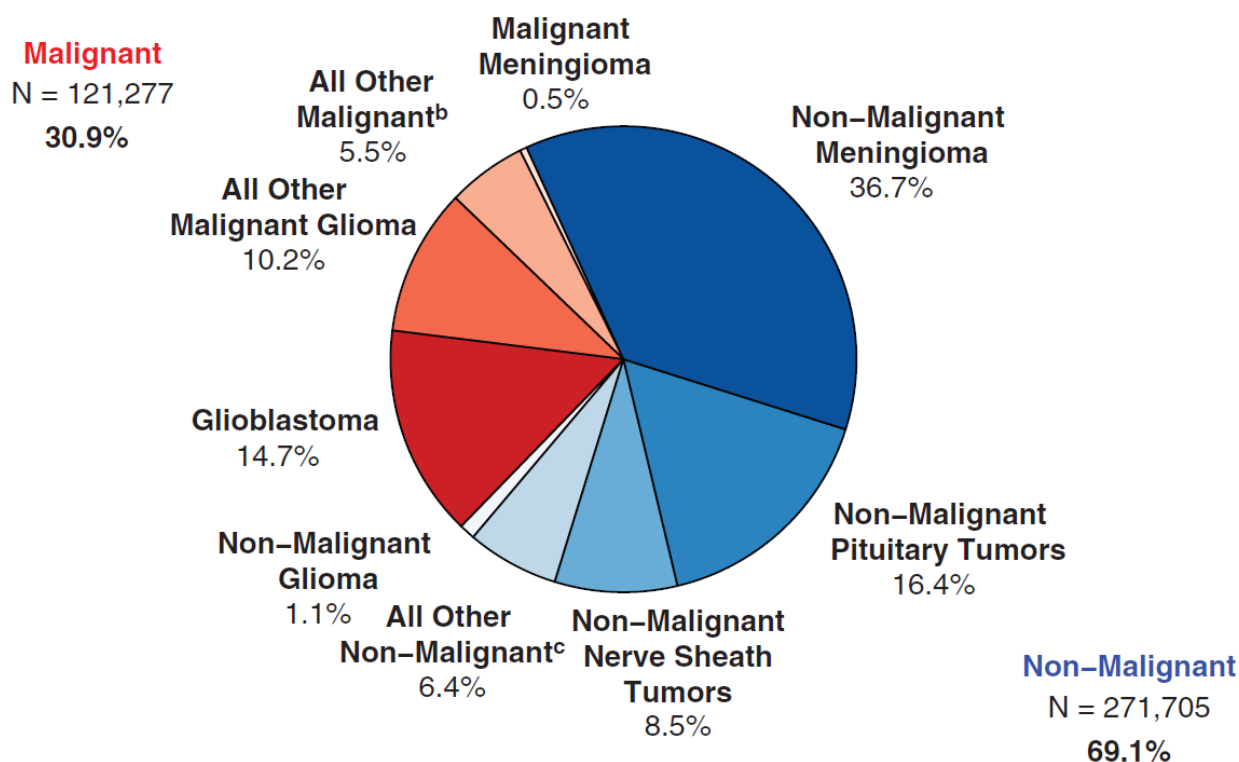


Figure 2 - Répartition des tumeurs primitives du système nerveux central dans la population, selon les données du CBTRUS (69% de tumeurs bénignes contre 31% de tumeurs malignes) (2)



## **2. Facteurs de risque**

### **a. Radiations ionisantes**

L'exposition aux radiations ionisantes est le **principal facteur de risque identifié**, avec un risque six à dix fois plus élevé (3).

Des données dans ce sens existent concernant des survivants exposés à la bombe atomique (4) ainsi qu'à l'accident nucléaire de Tchernobyl (5), et des enfants ayant reçu un traitement par radiothérapie pour une teigne du cuir chevelu (risque de méningiome presque 10 fois plus important) (6).

Une association a été retrouvée entre nombre de panoramiques dentaires réalisés et risque de méningiome (7).

Il existe également un lien entre l'irradiation cérébrale, réalisée pour la prise en charge de tumeurs intracrâniennes, notamment dans le cadre du traitement d'adénomes hypophysaires et le risque de méningiome (8).

De plus, les méningiomes qui surviennent après exposition à des radiations ionisantes, (méningiomes radio-induits) sont plus souvent **agressifs** (méningiomes atypiques ou malins) que les méningiomes sporadiques (9).

### **b. Facteurs hormonaux**

Une association entre facteurs hormonaux et risque de méningiome a été suggérée par certaines données telles que l'augmentation de l'incidence des méningiomes après la puberté plus importante chez les **femmes** que chez les hommes, dont l'effet s'accroît avec l'âge (10), et l'existence de poussées évolutives durant la **grossesse** (11).

Des **récepteurs hormonaux** ont été mis en évidence dans ce type de tumeurs alors qu'ils n'existent qu'en faible quantité dans la méninge normale : récepteurs à la progestérone dans 88% des cas, aux œstrogènes dans 40% des cas et aux androgènes dans 39% des cas.

La présence de récepteurs à la progestérone est inversement corrélée au grade de la tumeur et est donc généralement associée à un pronostic plus favorable. A l'inverse, la présence de récepteurs aux œstrogènes serait associée à un pronostic défavorable ( 12). Plusieurs études ont montré un risque plus élevé de méningiome chez les femmes recevant une contraception orale et/ou des traitements hormonaux substitutifs ( 13) mais une étude de cohorte réalisée sur 1,3 million de femmes avec un âge médian de 55,9 ans n'a pas montré d'association entre contraception orale et risque de méningiome ( 14). Il existe également des données (essentiellement in-vitro) selon lesquelles des antagonistes des récepteurs à la progestérone pourraient avoir une action dans le traitement des méningiomes ( 15).

De plus, un lien entre risque de méningiome et prise de traitement par **acétate de cyprotérone** (Androcur®, préconisé dans le traitement de certaines maladies hormonales se manifestant notamment par une augmentation de la pilosité) a été montré, avec une possible régression de la taille du méningiome après l'arrêt du traitement ( 16). Une étude de cohorte publiée récemment réalisée par la caisse nationale d'assurance maladie en collaboration avec l'hôpital Lariboisière montre un risque 7 fois supérieur de développer un méningiome lors de l'exposition prolongée à l'acétate de cyprotérone ( 17).

### c. Autres

Plusieurs études ont montré que les patients atteints de **neurofibromatose de type 2** (maladie génétique autosomique dominante en lien avec une mutation du gène NF2) présentaient un risque plus important de développer certains types de tumeur du système nerveux central, dont les méningiomes ( 18).

Le gène NF2 code pour une protéine qui joue un rôle inhibiteur de la prolifération cellulaire des méningiomes ; la perte de cette protéine liée à une mutation du gène entraîne une augmentation de la prolifération cellulaire ( 19).

De plus, ces mutations seraient associées à des tumeurs atypiques, à génome instable et surtout situées au niveau des hémisphères cérébraux et cérébelleux (20).

Les autres syndromes associés aux méningiomes selon certaines études incluent les syndromes de Li-Fraumeni, Gorlin, Von Hippel-Lindau, Cowden et la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (40).

D'autres facteurs de risque plus controversés sont rapportés, comme un antécédent de traumatisme crânien ou l'usage du téléphone portable, mais qui pourraient être liés à un biais de détection (21).

### **3. Signes cliniques**

Il n'existe pas de signe clinique spécifique de méningiome intracrânien.

La sémiologie neurologique dépend de la taille de la tumeur, de son siège, des rapports anatomiques de sa base d'implantation (notamment pour les tumeurs situées à proximité de zones fonctionnelles) et de la vitesse de croissance du méningiome.

Les principaux symptômes sont les **céphalées** (retrouvées chez plus d'un tiers des patients, et pouvant s'intégrer dans le cadre d'une hypertension intra-crânienne) (22), l'épilepsie (présente chez 20-25% des patients au moment du diagnostic) et l'apparition d'un déficit sensitivomoteur (23).

Près de 10 % des méningiomes sont asymptomatiques et découverts de façon fortuite.

Symptômes/signes cliniques	Nombre de patients	Pourcentage
<b>Céphalées</b>	1341	33 %
<b>Déficit sensitivo-moteur</b>	1160	29 %
<b>Epilepsie</b>	990	25 %
Troubles cognitifs	764	19 %
Autres	740	18 %
HTIC	409	10 %
Aucun	378	9 %

*Tableau 1 - Signes cliniques et symptômes chez 4025 patients atteints de méningiomes intracrâniens (adapté de Zouaoui et al., 22)*

#### **4. Anatomopathologie**

##### **a. Macroscopie**

Il s'agit habituellement de tumeurs uniques, bien limitées à raccordement dural, mais on observe parfois des tumeurs multiples, voire de véritables méningiomatoses avec de nombreuses tumeurs de taille variable.

La taille dépend de la précocité du diagnostic clinique, pouvant aller de quelques millimètres de diamètre pour certains méningiomes développés au contact d'un nerf crânien et rapidement diagnostiqués, à plusieurs centimètres de diamètre pour certains méningiomes frontaux longtemps asymptomatiques.

Il existe deux formes principales de méningiomes (24) :

- **"En masse"** : la forme la plus fréquente, qui correspond à une masse plus ou moins arrondie, en général bien limitée. Le méningiome est implanté sur la dure-mère par une base d'implantation dont le diamètre est généralement inférieur à celui de la tumeur (angle de raccordement aigu).
- **"En plaque"** : moins fréquent, correspondant à un épaissement tumoral de la méninge.

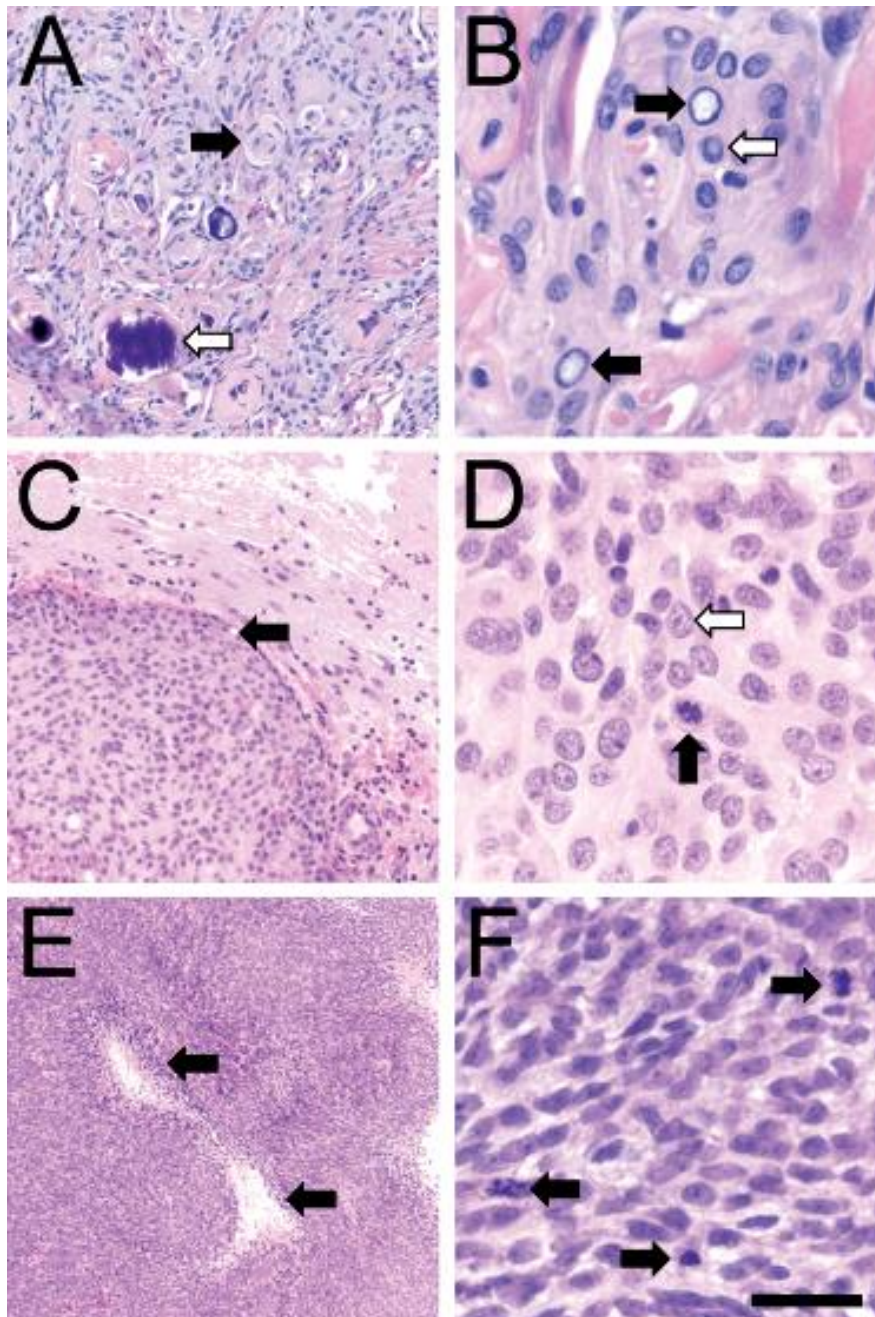


*Figure 3 - Photographie d'un méningiome intra-crânien (25)*

#### b. Microscopie, classification OMS

Les méningiomes se développent à partir des cellules arachnoïdiennes, et plus particulièrement des cellules des villosités arachnoïdiennes qui s'invaginent dans les veines et sinus duraux, ce qui explique leur localisation préférentielle le long des grandes voies de drainage veineux et leur relative rareté « à l'intérieur » du cerveau (26).

La disposition pathognomonique des méningiomes se fait sous la forme de formations sphériques de cellules méningothéliales, appelées spires, qui peuvent parfois former des corps psammomateux. Une clarté centrale de la chromatine est également souvent retrouvée, tout comme des inclusions cytoplasmiques (31).



*Figure 4 - Histologies des méningiomes (31). (A) Les tumeurs de grade I présentent habituellement de nombreuses spires de cellules méningothéliales (flèche noire), avec différents stades de maturation jusqu'aux corps psammomateux (flèche blanche). (B) Les clartés nucléaires (flèches noires) et les pseudo-inclusions cytoplasmiques (flèche blanche) sont fréquentes dans les tumeurs de grade I. (C) Invasion du tissu cérébral sous-jacent (flèche noire) dans un méningiome de grade II. (D) Mitose (flèche noire) et nucléole proéminent (flèche blanche) dans un méningiome de grade II. (E) Augmentation de la cellularité et foyers de nécrose (flèches noires) dans un méningiome de grade III. (F) Nombreuses mitoses (flèches noires) dans un méningiome de grade III.*

La classification OMS 2016 des tumeurs du système nerveux central ( 1) correspond à une mise à jour de la classification de 2007 et se caractérise notamment par l'ajout de critères moléculaires dans la définition de nombreuses entités tumorales, en association aux données histologiques.

Concernant la classification des méningiomes, un seul changement a été apporté par rapport à l'ancienne : l'ajout de **l'invasion cérébrale** comme critère diagnostique de méningiome de grade II.

Trois groupes de méningiomes sont ainsi définis selon le grade : grade I, grade II et grade III.

Cette classification distingue ainsi les méningiomes a priori non agressifs (grade I) et ceux a priori à fort risque de comportement agressif et/ou de récurrence (méningiomes de grade II et de grade III).

Parmi les méningiomes de grade I, aussi appelés méningiomes bénins, on distingue neuf sous-types histologiques :

- Méningiome méningothélial ;
- Méningiome fibreux (ou fibroblastique) ;
- Méningiome transitionnel (ou mixte) ;
- Méningiome psammomateux ;
- Méningiome angiomateux ;
- Méningiome microkystique ;
- Méningiome sécrétoire ;
- Méningiome riche en lymphoplasmocytes ;
- Méningiome métaplasique.

Les méningiomes de grade II, aussi appelés méningiomes atypiques, sont définis par un **index mitotique élevé** (au moins 4 mitoses /1.6 mm<sup>2</sup>), ou la présence d'une **invasion cérébrale**, ou bien d'au moins **3 des critères suivants** :

- Hypercellularité ;
- Foyers d'architecture variable ;
- Petites cellules à haut rapport nucléocytoplasmique ;
- Nucléole proéminent ;
- Nécrose.

On distingue 3 sous-types histologiques parmi les méningiomes de grade II :

- Méningiome atypique ;
- Méningiome à cellules claires ;
- Méningiome chordoïde.



Les méningiomes de grade III, aussi appelés méningiomes malins ou anaplasiques, se caractérisent par un **index mitotique très élevé** ( $\geq 20$  pour 10 champs au grossissement  $\times 400$ ), et une **histologie pseudo-sarcomateuse, pseudo-carcinomateuse ou pseudo-mélanomateuse**.

On en distingue 3 sous-types histologiques :

- Méningiome rhabdoïde ;
- Méningiome papillaire ;
- Méningiome anaplasique (ou malin).

### c. Immunohistochimie

Il existe certains marqueurs permettant d'identifier les méningiomes sur le plan immunohistochimique, notamment des marqueurs épithéliaux (cytokératine, vimentine, EMA, protéine S100...) (24, 31).

Cependant, des études plus récentes ont montré que les **récepteurs à la somatostatine** exprimés par les méningiomes (notamment SSTR2) sont une meilleure cible immunohistochimique (29), avec **quasiment 100% d'expression** (30), ce qui prendra toute son importance dans la suite de notre exposé.

Comme nous l'avons vu précédemment, les méningiomes expriment également des récepteurs hormonaux (récepteurs à la progestérone dans 88% des cas, aux œstrogènes dans 40% des cas et aux androgènes dans 39% des cas) (12).

### d. Biologie moléculaire

La première altération génétique à avoir été retrouvée dans les méningiomes est la délétion du chromosome 22q. Ce chromosome contient le gène NF2 (22q12), qui code pour le suppresseur de tumeur Merlin.

Des données montrent qu'une **inactivation de Merlin** (quel que soit son mécanisme) est **retrouvée dans la moitié des méningiomes** (32).

Des analyses génomiques plus récentes ont montré que les méningiomes non-mutés NF2 sont engendrés par quatre voies mutuellement exclusives : augmentation de la voie de signalisation de Hedgehog, mutations de TRAF7, POLR2A, et d'autres mutations plus rares (33).

Comme nous l'avons vu précédemment, les méningiomes avec inactivation de NF2 ont tendance à avoir un génome instable et à être plutôt situés au niveau hémisphérique (33). Certaines mutations sont associées à des formes histologiques spécifiques de méningiomes, comme par exemples les mutations KLF4 et TRAF7 dans les méningiomes sécrétoires (caractérisés par la présence d'inclusions hyalines éosinophiles d'aspect méningothélial) (34).

On note cependant que des découvertes moléculaires n'ont pas révolutionné la classification des méningiomes, comme cela a pu être le cas pour les gliomes. En effet, aucun de ces marqueurs moléculaires n'a un meilleur rôle pronostique que le grade OMS (31).

Cependant, certaines études tendent à montrer que le profil de méthylation serait prometteur pour déterminer les méningiomes les plus à risque de récurrence ou de progression, indépendamment du grade OMS, notamment la méthylation CpG (35, 36).

Une étude a également montré que les altérations du gène TERT augmentent le risque de récurrence et de mortalité des méningiomes (37).

#### e. Relecture anatomopathologique

En France, des réseaux clinico-pathologiques ont été développés pour la prise en charge des tumeurs du SNC : réseaux RENOP (Réseau de Neuro-Oncologie Pathologique) et RENOCLIP (Réseau de Neuro-Oncologie Clinico-Pathologique) ; sous la coordination d'un coordinateur national et de coordinateurs régionaux (27). Le réseau RENOCLIP organise la relecture anatomopathologique des tumeurs du SNC en France.

Concernant les méningiomes, le réseau RENOCLIP recommande une relecture histologique systématique pour : les méningiomes de **grade III**, les méningiomes **chordoïdes** et à **cellules claires**, et tout méningiome posant un **problème de grading**.

#### f. Pronostic

Il s'agit le plus souvent de tumeurs bénignes et d'évolution lente (28). Environ 81% des méningiomes sont de grade I, 17% de grade II et 2% de grade III, selon la classification OMS des tumeurs du SNC (1).

Des études observationnelles ont montré une croissance linéaire d'environ 2 à 4 mm par an pour les méningiomes asymptomatiques (40). Cependant, certaines tumeurs présentent une croissance non linéaire, parfois nulle ou parfois exponentielle, soulignant l'importance de la surveillance chez les patients non traités. On suppose que les méningiomes de plus grande taille, symptomatiques, ont une histoire naturelle plus agressive mais comme ces tumeurs sont souvent traitées, leur évolution réelle est encore mal comprise (41).

Aujourd'hui, la survie à 5 ans pour les méningiomes de grade II et III est respectivement de 78% et 44% (42).

Environ 10% des grade I, 35% des grades II, et 70% des grade III ont récidivé ou progressé après 10 ans.

Les **facteurs pronostiques** incluent l'âge, le sexe masculin, le performance status de l'OMS, le haut grade, le taux mitotique élevé, la résection chirurgicale subtotale et l'implication du nerf optique (43).

### **5. Imagerie morphologique**

En imagerie, les méningiomes se présentent comme des tumeurs **extra-parenchymateuses** et **hypervasculaires**.

La localisation est variable, majoritairement cérébrale avec seulement 1,2% de méningiomes intra-rachidiens (44). Les localisations les plus fréquentes sont la **convexité** et la **scissure longitudinale** (38).

La topographie de la base d'implantation est à l'origine des diverses classifications anatomo-cliniques dont la première a été établie par Cushing (45), on distingue ainsi les méningiomes :

- De la convexité hémisphérique ;
- De la base du crâne ;
- Para-sagittaux (base d'implantation en rapport avec le sinus longitudinal supérieur) ;
- De la faux du cerveau ;
- De la tente du cervelet ;
- De la fosse cérébrale postérieure.

Il existe également de rares cas de méningiomes intraventriculaires développés à partir des cellules arachnoïdiennes des plexus choroïdes, ainsi que de méningiomes intra-orbitaires développés à partir de la gaine du nerf optique (4).

Les localisations métastatiques des méningiomes restant rares, il n'y a pas d'indication à la réalisation systématique d'une imagerie extra-cérébrale (ou extra-médullaire) lors du diagnostic ou du suivi standard d'un méningiome.

En effet, les métastases extra-crâniennes des méningiomes sont inhabituelles d'après la littérature (< 1% des méningiomes) : sur une série rétrospective de 168 patients avec des méningiomes grade II et III, 6 étaient métastatiques (les localisations les plus fréquentes étaient par ordre décroissant pulmonaire, hépatique, ganglionnaire et osseuse) (46).

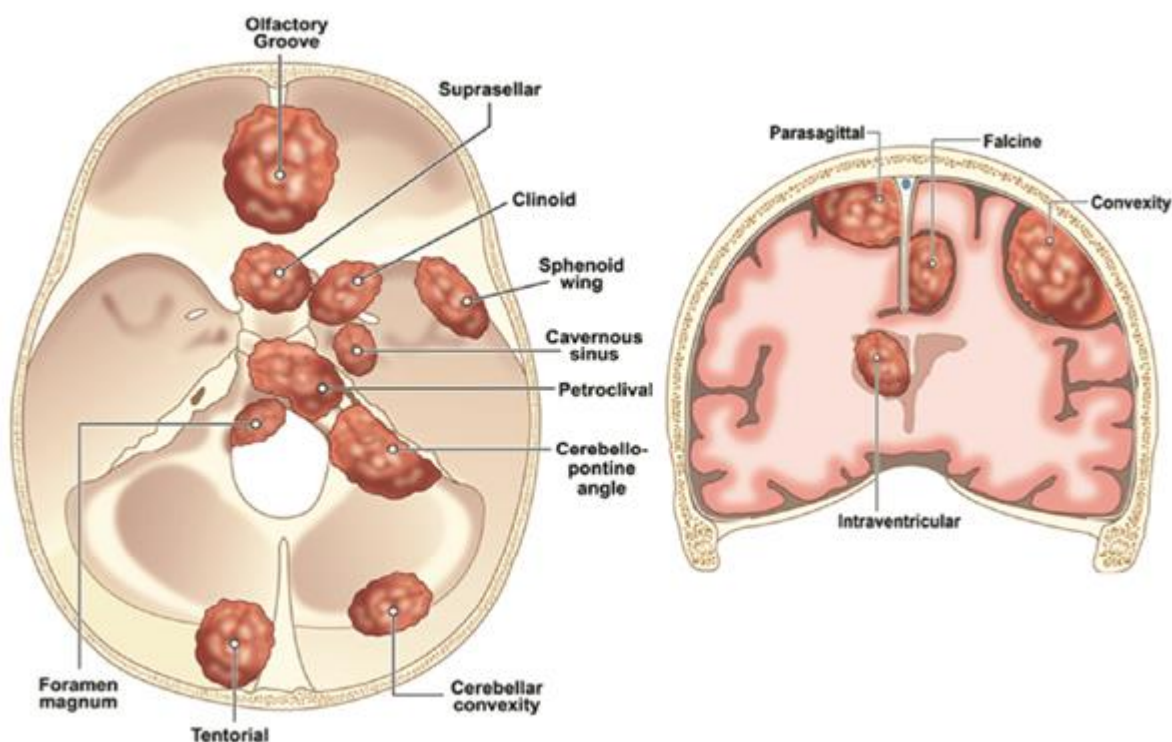


Figure 5 - Principales localisations des méningiomes intracrâniens (39)

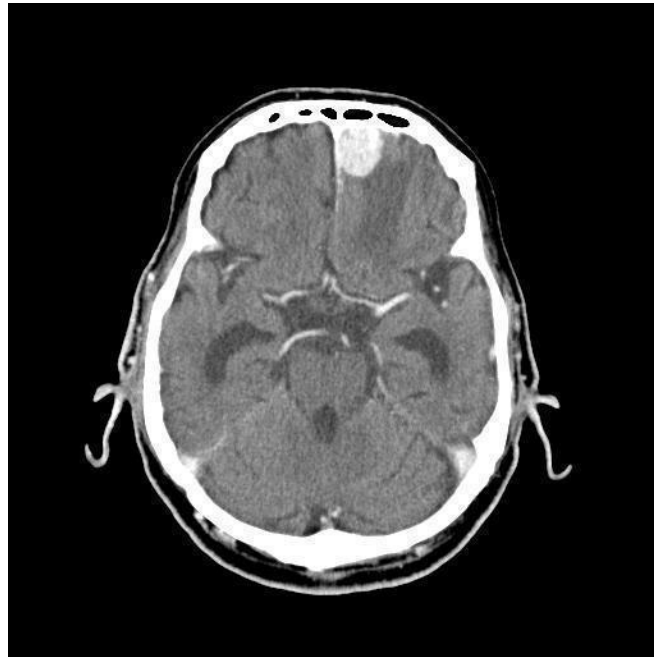
#### a. Tomodensitométrie

Sur les images sans injection de produit de contraste, les méningiomes apparaissent comme des tumeurs **isodenses** ou discrètement hyperdenses.

Sur les séquences avec injection de produit de contraste, elles présentent une **importante prise de contraste**, le plus souvent homogène.

Elles peuvent s'accompagner de **calcifications** intra-tumorales et d'**anomalies osseuses** de voisinage (hyperostose, extension tumorale intra-osseuse), mieux visualisées en fenêtre osseuse. Un **oedème péri-lésionnel** est fréquemment observé.

Des signes indirects peuvent également être présents, tels qu'un effet de masse sur le parenchyme cérébral adjacent ou une déviation de la ligne médiane (47).



*Figure 6 - Tomodensitométrie avec injection de produit de contraste (coupe axiale) d'un méningiome frontal parasagittal (48)*

### b. IRM

L'imagerie par résonance magnétique constitue la modalité de choix en radiologie pour l'exploration des méningiomes.

Sur les séquences T1 et T2, les méningiomes se présentent comme des **tumeurs iso-intenses** à la substance grise.

Sur les séquences T2 FLAIR, il peut être mis en évidence un œdème péri-lésionnel, plus particulièrement dans le cas des méningiomes sécrétoires ou agressifs.

Sur les séquences T1 avec injection de gadolinium, il existe une **prise de contraste intense, homogène**.

Le signe de la « **queue durale** » est un épaissement de la dure-mère qui s'étend autour de la base du méningiome, particulièrement visible après injection, qui peut être utile pour distinguer les méningiomes des autres lésions (notamment des schwannomes) mais qui n'est pas pathognomonique : il peut en effet être retrouvé dans d'autres types de tumeurs, notamment les métastases et les hémangiopéricytomes.

La **nécrose** centrale (hypointense en T1, sans rehaussement) n'est pas spécifique des méningiomes agressifs, et peut être retrouvée dans les lésions bénignes.

Sur les analyses en spectroscopie, on peut noter la présence d'un pic de **choline** et d'**alanine**, associé à une baisse du taux de N-acetyl aspartate et de créatinine (31).

L'imagerie de perfusion confirme quant à elle le **caractère hautement vascularisé** de la tumeur.

Des signes d'agressivité ont été décrits dans la littérature (hétérogénéité du rehaussement, œdème péri-lésionnel important...), mais ils sont peu corrélés au grade histologique OMS (49).

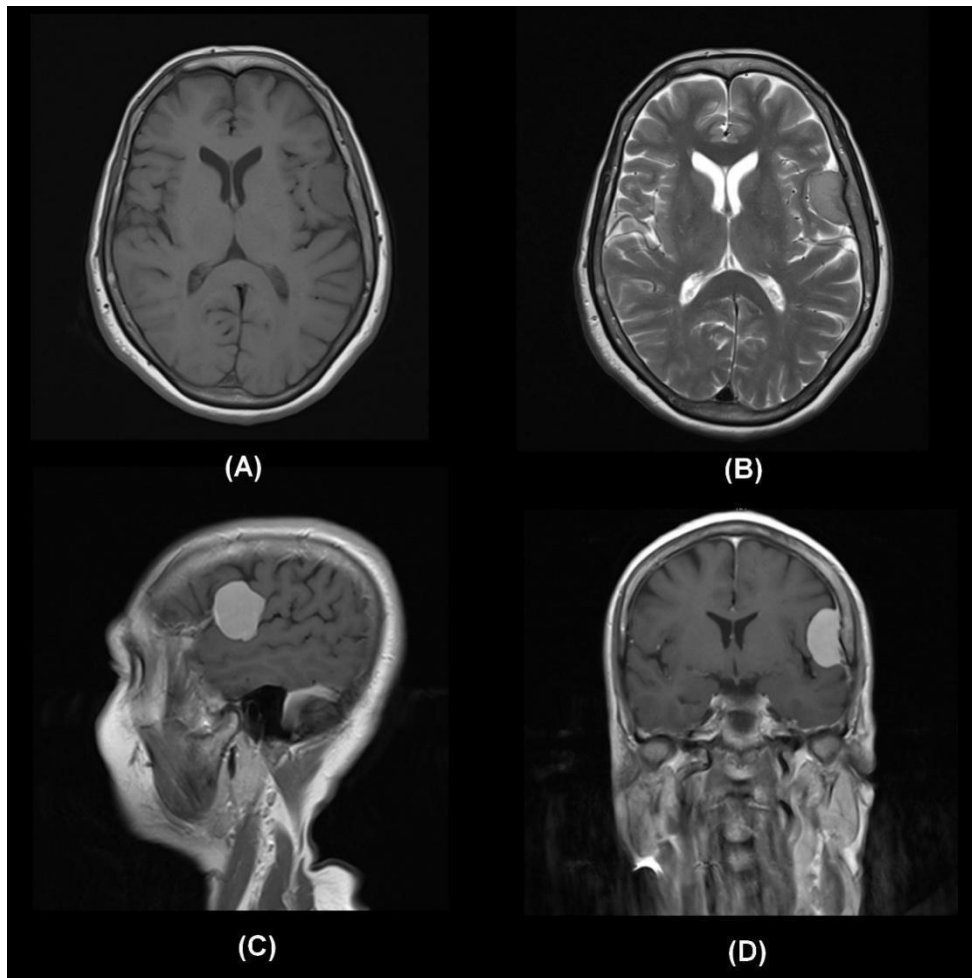


Figure 7 - IRM d'un méningiome de la convexité, fronto-temporal gauche (50), où on distingue le caractère iso-intense à la substance grise sur les coupes axiales à la fois en T1 (A) et T2 (B), ainsi que la nette prise de contraste de la tumeur sur les coupes sagittale (C) et frontale (D)

### c. Diagnostic différentiel

Même si les méningiomes représentent les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes, les tumeurs cérébrales sont en majorité secondaires (51).

Deux tiers des métastases cérébrales proviennent d'un cancer bronchique, d'un cancer du sein ou d'un mélanome.

Le **cancer d'origine bronchique** en est le plus grand pourvoyeur, étant à l'origine de 30 % à 50 % des cas. C'est aussi le cancer le plus fréquemment associé à des métastases cérébrales sans autre manifestation métastatique extra-cérébrale.



Le cancer du sein et le mélanome sont chacun à l'origine de 10 à 20 % des cas de métastases cérébrales. De plus en plus fréquemment, on peut observer des métastases cérébrales de cancers du rein, de cancers d'origine digestive ou gynécologique.

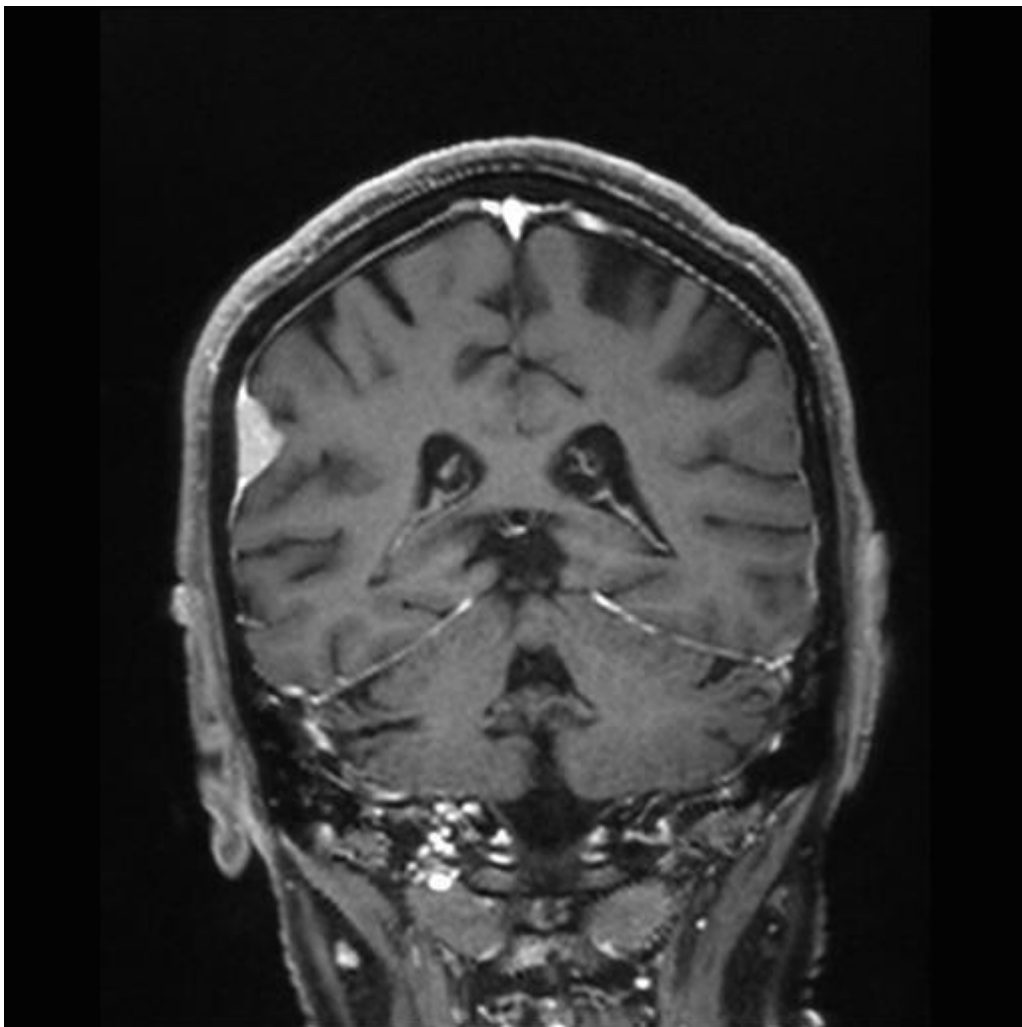
Les principaux diagnostics différentiels peuvent être distingués en plusieurs catégories, selon leur localisation (52) :

<b>Localisation</b>	<b>Diagnostics différentiels</b>
<b>Hémisphères cérébraux</b>	Métastase durale (prostate, sein, poumon, rein, neuroblastome...) Gliome Lymphome (Hogkinien, non Hodgkinien, MALT) Tumeur fibreuse solitaire Hémangiopéricytome Cavernome Histiocytose
<b>Gaine du nerf optique</b>	Gliome optique Névrite optique
<b>Sinus caverneux</b>	Gliome Inflammation (granulomatose avec polyangéite, neurosarcoïdose Infection (tuberculose, syphilis) Erdheim-Chester Granulome éosinophilique
<b>Cavité nasale</b>	Carcinome adénoïde kystique Chlorome Esthésioneuroblastome
<b>Moelle épinière</b>	Gliome Ependymome / subépendymome Schwannome Tumeur embryonnaire Mélanome méningé
<b>Angle ponto-cérébelleux</b>	Schwannome Méningite carcinomateuse Tumeur papillaire de l'oreille moyenne Métastase Plasmocytome Granulome de téflon après décompression microvasculaire
<b>Ventricules</b>	Papillome / carcinome des plexus choroïdes Ependymome Métastase
<b>Glande pituitaire</b>	Adénome hypophysaire Hypophysite

	Apoplexie hypophysaire Lymphome du MALT Craniopharyngiome
<b>Malformations vasculaires</b>	Anévrisme artériel Hémangiome caverneux

*Tableau 2 – Principaux diagnostics différentiels des méningiomes à évoquer selon la localisation dans le système nerveux central (adapté de Nowosielski et al., 52)*

Cependant, le diagnostic peut être difficile en IRM, raison pour laquelle d'autres techniques d'imagerie se développent dans cette indication, comme la tomographie par émission de positons au DOTATOC que nous allons détailler.



*Figure 8 - IRM avec injection de produit de contraste en coupe frontale : métastase durale pariétale droite d'un cancer du sein mimant un méningiome (53)*

## **6. Prise en charge**

Des recommandations concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique des méningiomes ont été publiées en 2016 par l'EANO (European Association of Neuro-Oncology) (47).

### **a. Généralités**

La chirurgie est le traitement de référence dans la prise en charge des méningiomes, quel que soit le grade tumoral. L'objectif du geste chirurgical est l'exérèse complète de la tumeur, incluant son attache durale (résection de grade 1 selon la classification de Simpson [tableau ci-dessous]) (24).

<b>Grade de résection selon Simpson</b>	
<b>Grade 1</b>	Exérèse macroscopiquement complète incluant la dure mère et l'os en cas d'envahissement osseux.
<b>Grade 2</b>	Exérèse macroscopiquement complète et coagulation de la base d'implantation durale
<b>Grade 3</b>	Exérèse macroscopiquement complète sans coagulation de la base d'implantation durale ni résection de l'envahissement osseux
<b>Grade 4</b>	Exérèse macroscopiquement incomplète
<b>Grade 5</b>	Biopsie

*Tableau 3 – Grades de résection des méningiomes selon Simpson (24)*

L'extension de la résection chirurgicale est évaluée par le chirurgien pendant le geste chirurgical et constitue un important facteur de risque de récurrence tumorale (54).

Cependant, la validité du grade de résection selon Simpson est désormais sujette à débat au vu des nouveaux outils à disposition tels que l'IRM et la TEP, plus performants pour détecter des reliquats méningiomateux (particulièrement pour les grades 1 et 2 de Simpson) (55).

Il est décrit un taux de **récidive plus élevé en cas d'exérèse chirurgicale incomplète**.

Lorsque la résection est considérée comme complète, le taux de récurrence à 10 ans varie de 6 % à 20 % suivant les séries ; alors que lorsque l'exérèse est considérée comme incomplète, le taux de récurrence est de 26 % à 70 % (56).

Compte-tenu du caractère hypervasculaire de la tumeur, la chirurgie peut être très hémorragique, raison pour laquelle une embolisation pré-opératoire du pédicule d'insertion du méningiome est parfois réalisée (57). Cette procédure est réalisée par un neuroradiologue interventionnel au décours d'une artériographie cérébrale.

Parallèlement à la chirurgie, différentes approches de radiothérapie sont souvent utilisées afin d'améliorer le contrôle local, notamment en cas de chirurgie incomplète.

La radiochirurgie (pour les petites tumeurs) et la radiothérapie fractionnée peuvent également constituer des alternatives à la chirurgie.

La prise en charge des méningiomes asymptomatiques de petite taille peut consister en une surveillance, afin d'évaluer l'évolutivité de la tumeur avec réalisation d'une IRM cérébrale 6 mois après le diagnostic initial puis de manière annuelle tant que le patient reste asymptomatique. Après 5 ans de suivi, les IRM cérébrales peuvent être espacées de 2 ans (47).

Les modalités de suivi après le traitement initial dépendent de la qualité de l'exérèse chirurgicale et du grade tumoral (47).

#### *b. Traitement des méningiomes de grade I*

La chirurgie est le traitement de référence. Après exérèse chirurgicale, le taux de récurrence à 10 ans est de 20 à 39 % en cas d'exérèse totale et de 55 à 100 % en cas d'exérèse subtotale (58).

En cas de contre-indication chirurgicale, les patients présentant un méningiome de grade I peuvent recevoir un traitement par radiothérapie stéréotaxique (radiochirurgie, réalisée par les neurochirurgiens).

En cas de tumeur de petite taille, dans certaines indications (patients âgés, tumeur non accessible chirurgicalement), une radiothérapie stéréotaxique délivrant une dose unique de 14 à 16 Gy peut être réalisée en première intention.

Lorsque le volume tumoral ne permet pas de traitement par une fraction unique, une radiothérapie avec une dose totale de 50 à 55 Gy (fractions de 1,8 à 2,0 Gy) peut être réalisée (radiothérapie stéréotaxique fractionnée ou radiothérapie avec modulation d'intensité).

L'association de la radiothérapie adjuvante à une exérèse chirurgicale partielle donne des résultats comparables à ceux d'une exérèse chirurgicale complète en termes de contrôle de la maladie et de taux de survie (59).

Après le traitement, un suivi par IRM cérébrale doit être réalisé de manière annuelle pendant 5 ans puis tous les 2 ans en cas d'exérèse complète. En cas d'exérèse partielle, une IRM cérébrale doit être réalisée à 6 mois et 12 mois puis de façon annuelle.

### c. Traitement des méningiomes de grade II

La chirurgie est également le traitement de référence. Le taux de récurrence ou de progression à 5 ans est de 30% en cas d'exérèse chirurgicale totale et de 40% après exérèse chirurgicale subtotale.

Peu de données sont disponibles concernant la place de la radiothérapie adjuvante en cas d'exérèse chirurgicale complète. Un essai EORTC (ROAM, EORTC 1308) est actuellement en cours pour essayer de répondre à cette question.

En cas d'exérèse chirurgicale partielle, une radiothérapie adjuvante doit être réalisée (54 à 60 Gy en fractions de 1,8 à 2,0 Gy).

En raison du risque de récurrence plus élevé que dans les méningiomes de grade I, le suivi doit être réalisé de façon plus rapprochée : un suivi par IRM cérébrale tous les 6 mois pendant 5 ans puis annuel est recommandé (47).

#### d. Traitement des méningiomes de grade III

Ces tumeurs présentent un risque important de récurrence et ont plus de risque de métastaser au niveau systémique.

Le traitement de référence est la résection chirurgicale la plus complète possible suivie d'une radiothérapie fractionnée avec une dose d'au moins 54 Gy (1,8 à 2,0 Gy par fraction).

Le risque élevé de récurrence justifie une surveillance rapprochée par IRM cérébrale tous les 3 à 6 mois (tous les 3 mois en cas de tumeur rapidement progressive) au long cours (47).

#### e. Traitements systémiques

Concernant les traitements pharmacologiques, il n'existe actuellement pas de recommandation claire, leur utilité n'ayant pas été formellement démontrée. Leur utilisation se fait principalement dans le cadre d'essais thérapeutiques (traitements anti-angiogéniques et thérapies ciblées).

Selon la NCCN (National Comprehensive Cancer Network), seules trois classes de traitements systémiques sont indiquées (interféron alpha, analogues de la somatostatine et anti-VEGF), principalement en cas de méningiomes récurrents pour lesquels la radiothérapie ou une nouvelle chirurgie ne sont pas réalisables (60).

Une dernière option pouvant être utilisée, en cours d'étude, est la **radiothérapie interne vectorisée** (peptide receptor radionuclide therapy : PRRT).

Il s'agit d'un traitement réalisé en médecine nucléaire se basant sur l'administration d'analogues de la somatostatine (présentant une affinité pour les méningiomes) marqués avec un isotope radioactif caractérisé en général par une désintégration bêta moins (actuellement le Lutétium 177), permettant une destruction localisée des cellules tumorales. Nous allons revenir sur ce traitement plus loin dans l'exposé.

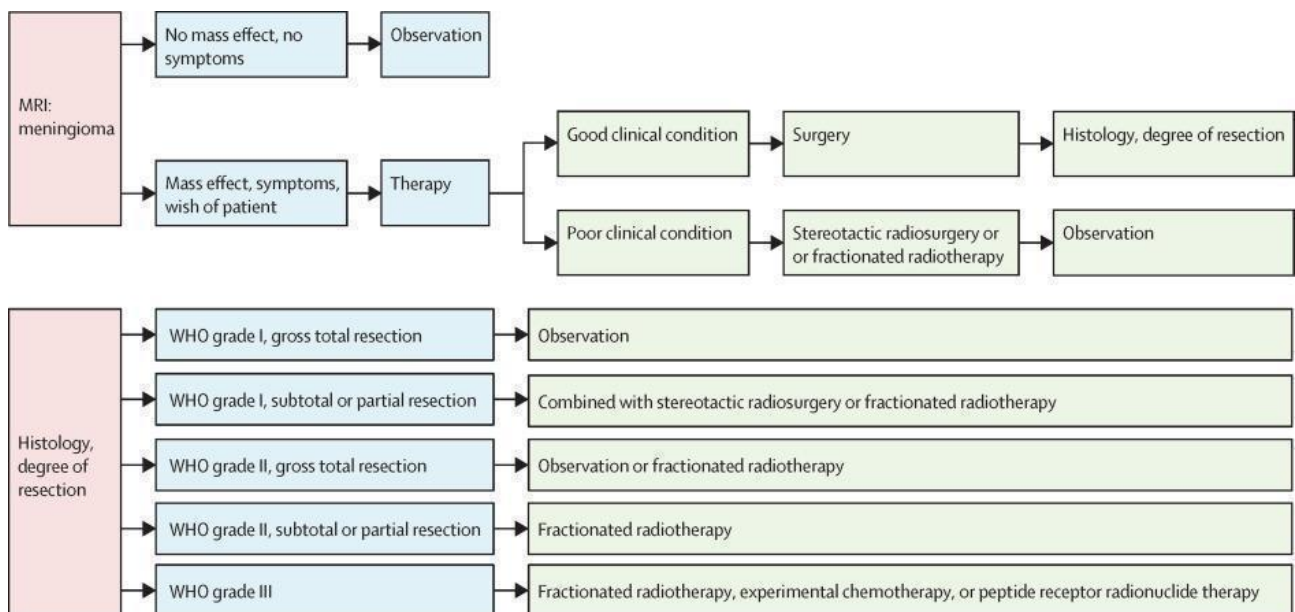


Figure 8 - Résumé des recommandations EANO 2016 pour la prise en charge des méningiomes

(47)

## II. Tomographie par émission de positons

### 1. Principes, radioactivité

La TEP est une technique d'imagerie utilisée en médecine nucléaire se basant sur l'administration au patient d'un médicament **radiopharmaceutique**, dont le rayonnement est capté par une **caméra** afin d'obtenir la distribution du traceur, dans un but diagnostique.

Les médicaments radiopharmaceutiques sont constitués d'un isotope radioactif, pouvant être utilisé seul (s'il a une affinité propre pour l'organe à étudier), ou bien le plus souvent couplé à un vecteur (peptide, hormone, anticorps...). La distribution de ce vecteur dans l'organisme peut être visualisée grâce au marquage par cet isotope.

Les isotopes radioactifs utilisés en TEP sont par définition instables, et subissent une désintégration de type **bêta +**, qui est un des deux modes de désintégration possible pour les atomes présentant un excès de protons (l'autre mode étant la capture électronique).

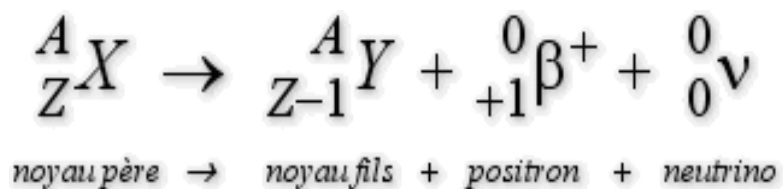


Figure 9 - Équation d'une désintégration bêta + (où A est le nombre de masses du noyau, et Z le nombre de protons)

La désintégration se produit lorsqu'un noyau avec un excès de protons transforme un de ses protons en neutron par l'intermédiaire de l'interaction nucléaire faible, conduisant à l'émission d'un positon et d'un neutrino.



Ce **positon** va avoir un trajet dans la matière d'une longueur fonction de son énergie (parcours maximum de 2 mm et moyen de 0,5 mm pour le positon de 635 keV émis par la désintégration du fluor 18, l'isotope le plus utilisé en TEP). A la fin de son parcours lorsqu'il aura cédé toute son énergie, le positon interagit avec un électron de la matière avec lequel il va s'annihiler, ce qui va provoquer l'émission de **deux photons gamma de 511 keV** à 180° l'un de l'autre.

## 2. Détection TEP

En ce qui concerne l'imagerie en elle-même, le patient est placé au centre d'un anneau, constitué de capteurs qui vont détecter les deux photons gamma émis en coïncidence, permettant d'identifier la ligne sur laquelle se situe leur émission. La TEP va ainsi déterminer l'endroit de la réaction d'annihilation, et donc évaluer l'activité locale du radiotraceur.

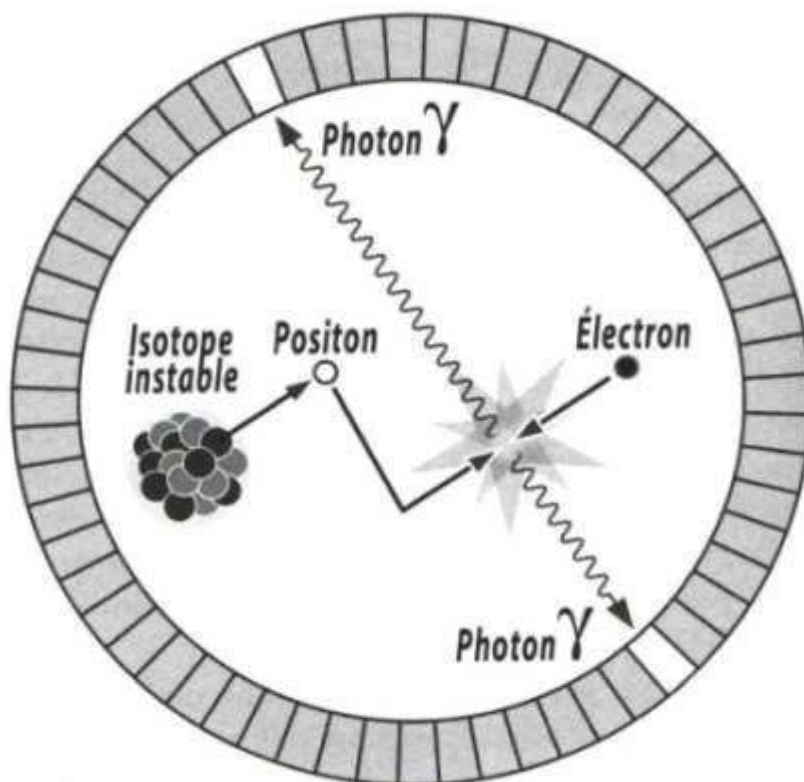


Figure 10 – Schéma de la détection en TEP (61)

Chaque détecteur est composé d'un cristal scintillant (qui va produire des photons lumineux à partir des photons gamma reçus) et d'un photomultiplicateur (qui va transformer le signal lumineux en signal électrique, et l'amplifier). Lorsque deux détecteurs opposés reçoivent quasi simultanément deux photons de 511 keV, il s'agit d'une coïncidence vraie témoignant de l'émission d'un positon dans une région précise de l'organe étudié que le système va localiser.

Les images sont constituées par reconstructions tomographiques à partir des données issues du circuit de coïncidence. Les images ainsi obtenues sont dites « d'émission », car elles proviennent de la radioactivité injectée puis émise par le patient (contrairement à l'imagerie de transmission en radiographie ou scanner). On procède ensuite à plusieurs corrections lors de la reconstruction (correction de la décroissance radioactive, du diffusé...), la plus importante étant la correction d'atténuation. En effet, lors de la traversée du corps de nombreux photons gamma subissent une atténuation liée aux structures traversées, à leur densité et à leur épaisseur. Ainsi, un foyer hyperfixant situé en profondeur sera moins visible qu'un même foyer situé en surface. Les TEP sont donc couplées à une tomодensitométrie permettant, d'une part, une correction efficace du phénomène d'atténuation par le calcul des coefficients d'atténuation linéaire de chaque tissu traversé et d'autre part, l'accès à la localisation anatomique des phénomènes détectés.

### **3. Gallium 68**

Le gallium est un métal du groupe 13, comme l'aluminium ou l'indium, avec qui il possède beaucoup de similitudes sur le plan chimique.

Le  $\text{Ga}^{3+}$  est un acide fort. Son caractère acide à l'état d'oxydation (+III) conduit le centre métallique à se coordonner avec des espèces donneuses riches en électrons (62).

Le noyau du gallium 68 comporte 31 protons et 37 neutrons.

Le gallium 68 est instable, et présente un excès de protons : il se désintègre en émettant un positon dans 89% des cas (émission bêta +), ou par capture électronique dans 11% des cas.

L'énergie maximale du positon est de **1899 keV**, son parcours maximal de 8,2 mm, et son parcours moyen est de **2,8 mm** (versus 0,5 mm pour le positon du fluor, cela ayant des répercussions sur la résolution spatiale de l'examen).

Il émet également dans 3,2 % des cas un photon gamma de haute énergie (1077 keV).

Il décroît en  $^{68}\text{Zn}$  (stable), avec une demi-vie de **68 minutes**.

Le gallium 68 est un produit de filiation radioactive issu de la désintégration de l'élément père, le germanium 68. C'est donc un produit de générateur, à la différence du fluor 18 utilisé en routine, qui est un produit de cyclotron. Le germanium 68 est quant à lui produit en réacteur.

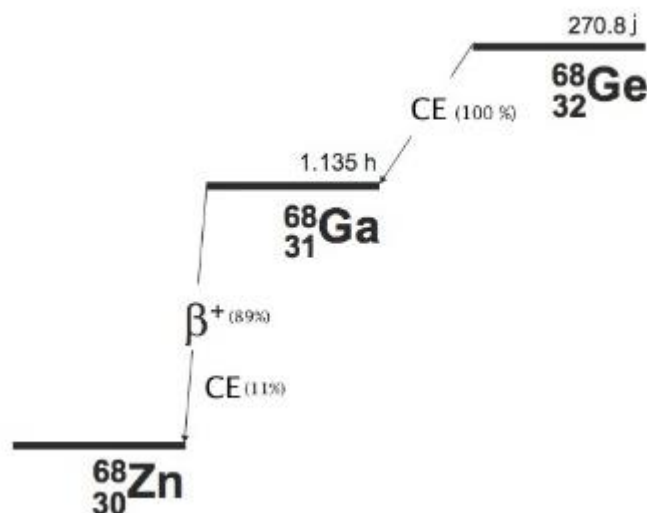


Figure 11 - Filiation germanium/gallium/zinc

Depuis plusieurs années, les générateurs sont utilisés en routine dans les services de médecine nucléaire pour la production du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , isotope le plus utilisé en scintigraphie.

Actuellement, la technique tend à se développer pour la production du  $^{68}\text{Ga}$ .

Un générateur est constitué de deux radionucléides issus d'une même filiation (père et fils). Le père est fixé sur une matrice. Le fils (**éluat**) est récupéré grâce à un solvant (**éluant**), selon un principe dit d'éluion.

Dans le cas du générateur de  $^{68}\text{Ga}$ , le  $^{68}\text{Ge}$  est l'élément père qui se désintègre en son élément fils, le  $^{68}\text{Ga}$ , par capture électronique pure avec une demi-vie de **271 jours** (63).

Le solvant permettant une éluion du  $^{68}\text{Ga}$  sous forme ionique doit être acide, et celui le plus adapté est l'**acide chlorhydrique** dilué (de l'ordre de 0.01-0.1M) (64).

En routine clinique, la durée d'utilisation d'un générateur Ge/Ga peut aller jusqu'à **1 an** pour un générateur de 1,85 GBq.

Le générateur peut être élué de façon répétée dans la journée. La moitié de l'activité maximale de  $^{68}\text{Ga}$  disponible est obtenue au bout d'une heure après éluion (65).

#### **4. Synthèse des analogues de la somatostatine marqués au gallium 68**

##### **a. Radiomarquage**

Le marquage du vecteur par le  $^{68}\text{Ga}$  nécessite la présence d'un **agent chélateur** qui complexe le métal et reste lié à la molécule in vivo. Le chélatant le plus utilisé pour le marquage est l'acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique ou **DOTA**, qui forme un complexe stable in vivo.

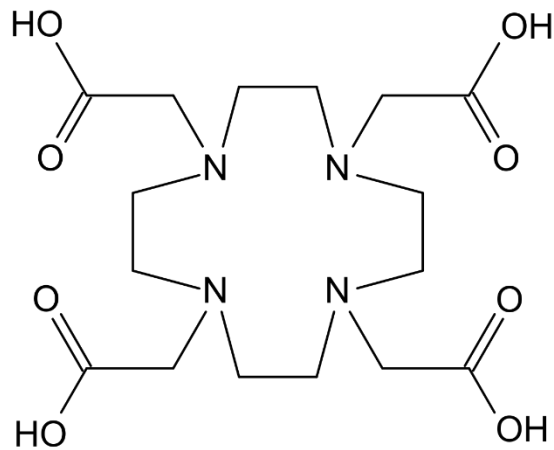


Figure 12 - Structure du chélateur DOTA

La réaction de marquage se fait en mettant en contact le peptide d'intérêt, sur lequel est fixé le chélateur DOTA, avec l'éluat contenant le  $^{68}\text{Ga}$  sous forme ionique, et nécessite plusieurs conditions :

- Le DOTA a une affinité élevée pour les métaux à un pH compris entre 3 et 5 (67), donc une solution tampon sera utilisée afin de maintenir le pH à un niveau adéquat.
- Un chauffage est indispensable pour catalyser la réaction. Or, une température de plus de  $100^{\circ}\text{C}$  entraîne une dénaturation du peptide, qui ne s'adsorbe pas correctement sur la colonne de purification. Ainsi, pour une bonne réaction de radiomarquage, il est préconisé de chauffer la préparation à  $90^{\circ}\text{C}$  (68).

### b. Purification

Cette étape permet d'éliminer les formes ioniques du  $^{68}\text{Ga}$  qui n'ont pas réagi avec les peptides, le  $^{68}\text{Ge}$  et les impuretés métalliques résiduelles issues de l'éluat. Elle se fait par chromatographie sur colonne en phase inverse de silice greffée. Les peptides marqués sont ensuite élués par de l'éthanol (69).

### c. Formulation de la solution injectable

Le produit est ensuite formulé dans un mélange de tampons et ajusté avec du sérum physiologique NaCl 0,9 %. Il est ensuite stérilisé au moyen d'un filtre, et recueilli dans un flacon stérile (70).

### d. Contrôle qualité de la préparation

Le contrôle qualité de la préparation finale se base sur la monographie du  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC publiée par la Pharmacopée Européenne en 2013. Les critères de qualité sont la qualité organoleptique de la préparation, la vérification de la période de la préparation, l'identification du peptide marqué par chromatographie, la pureté radionucléidique par spectrométrie gamma, la pureté radiochimique par chromatographie, le pH, la stérilité et l'absence d'endotoxines (71).

Il est à noter que l'ensemble de ces étapes de préparation doivent être réalisées juste avant utilisation dans le service de médecine nucléaire, et par un radiopharmacien expérimenté.

## **5. Analogues de la somatostatine**

La somatostatine est une hormone protéique inhibitrice, notamment de l'hormone de croissance (ainsi que d'autres hormones).

Certains organes, et certains processus pathologiques dont les tumeurs neuroendocrines et les méningiomes, surexpriment les récepteurs de la somatostatine, principalement le sous-type 2, et parfois les sous-types 3 et 5.

Cette **surexpression des récepteurs de la somatostatine** est à la base de la faisabilité des techniques d'imagerie moléculaire et de la prise en charge thérapeutique par les analogues de la somatostatine, froids ou marqués par des radionucléides.

Historiquement, le vecteur utilisé en scintigraphie conventionnelle est le DTPA-octréotide (pentétréotide) marqué à l'<sup>111</sup>In (OctréoScan®). Il se fixe principalement sur les SSTR2 (72). Il a été progressivement abandonné au profit d'autres radiotraceurs utilisés en TEP que nous allons détailler, en raison notamment d'une amélioration de la pharmacocinétique, de la résolution spatiale, et de la dosimétrie.

Actuellement, trois peptides analogues de la somatostatine peuvent être marqués avec le <sup>68</sup>Ga, permettant une imagerie des récepteurs de la somatostatine en TEP :

- Le **<sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC** ([<sup>68</sup>Ga-DOTA, Tyr3]-octréotide), qui fut le premier peptide marqué au <sup>68</sup>Ga utilisé en clinique. Il possède une affinité élevée pour SSTR2 et SSRT5.
- Le **<sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE** ([<sup>68</sup>Ga-DOTA, Tyr3, Thr8]-octréotide) présentant une haute affinité pour SSTR2.
- Le **<sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC** ([<sup>68</sup>Ga-DOTA, 1-Nal3]-octréotide), le plus récent, présente une affinité pour SST2, SST5 mais aussi SSTR3.

Ces peptides ont une affinité nettement supérieure pour le SSTR2 par rapport à l'<sup>111</sup>In-DTPA-octréotide utilisé en scintigraphie.

<u>Peptides</u>	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
<b>Somatostatine</b>	5,2	2,7	7,7	5,6	4,0
In-DTPA-octréotide	> 10000	<b>22</b>	<b>182</b>	> 1000	<b>237</b>
<b>Ga-DOTA-TOC</b>	> 10000	<b>2,5</b>	613	> 1000	<b>73</b>
Ga-DOTA-TATE	> 10000	<b>0,2</b>	> 1000	300	377
Ga-DOTA-NOC	> 10000	<b>1,9</b>	<b>40</b>	260	<b>7,2</b>

Tableau 4 - Constantes d'affinité des différents peptides (plus la valeur est faible, plus l'affinité de liaison aux récepteurs est grande) (adapté de Wild et al. [73])

Les analogues de la somatostatine sont rapidement éliminés du sang circulant par voie urinaire. L'excrétion rénale est complète à 4h, et l'activité est maximale dans les tissus tumoraux à 70 min.

## **6. TEP-TDM aux analogues de la somatostatine marqués au gallium 68**

### **a. Préparation du patient**

**Aucune préparation** particulière n'est requise avant la réalisation de l'examen (contrairement à l'OctréoScan®, pour lequel une préparation par laxatifs est recommandée).

Bien que certains auteurs recommandent un arrêt des analogues froids de la somatostatine avant la réalisation de l'examen, il n'existe pas de preuve dans la littérature qu'une réalisation de l'examen sous analogues froids en diminue la sensibilité.

Si les injections sont mensuelles, l'examen sera réalisé au mieux la veille de l'injection des analogues ; si elles sont quotidiennes on préférera réaliser l'examen 24 h après l'arrêt.

### **b. Administration du radiotracteur**

L'administration du radiopharmaceutique se fait par **voie intraveineuse**. L'activité administrée doit être comprise entre 100 et 200 MBq, avec un minimum de 100 MBq. Les recommandations de l'EANM de 2010 suggèrent d'injecter une quantité de peptides inférieure à 50 µg (74).

### **c. Acquisition et reconstruction**

Les données doivent être acquises sur système dédié TEP-TDM, au mieux en mode 3D. Il est recommandé de débiter l'acquisition entre 45 et 90 minutes après l'injection (60 minutes dans notre service), du sommet du crâne à la racine des cuisses.



Il est à noter qu'une étude de 2020 réalisée sur 15 patients qui ont passé une TEP dynamique suggère qu'un délai de 15 minutes post-injection pourrait suffire pour l'étude des méningiomes (76).

#### d. Dosimétrie

Sur le plan dosimétrique, l'irradiation du patient est plus faible avec la TEP aux analogues de la somatostatine marqués au  $^{68}\text{Ga}$  (3 mSv) comparativement à la scintigraphie aux analogues de la somatostatine marqués à l' $^{111}\text{In}$  (9 mSv).

#### e. Fixations physiologiques

Les récepteurs SST sont exprimés par de nombreux organes. Les fixations physiologiques les plus intenses sont retrouvées dans la rate, suivie par les surrénales, les reins, l'hypophyse et le foie. La thyroïde, les glandes salivaires, l'estomac et les intestins peuvent également fixer le traceur.

Le pancréas fixe le traceur de façon inconstante (30-45%), notamment au niveau de l'uncus, et ce quel que soit le traceur (DOTA-TATE, DOTA-NOC, DOTA-TOC).

Il est à noter que les études de biodistribution ont montré une fixation généralement plus intense avec le DOTA-TOC (75) (SUVmax moyen = 10,5) et le DOTA-TATE (77) (SUVmax moyen = 9,2) par rapport au DOTA-NOC.

Cette différence d'intensité de fixation s'explique par les différences d'affinité des traceurs aux récepteurs SST, comme nous l'avons vu précédemment.

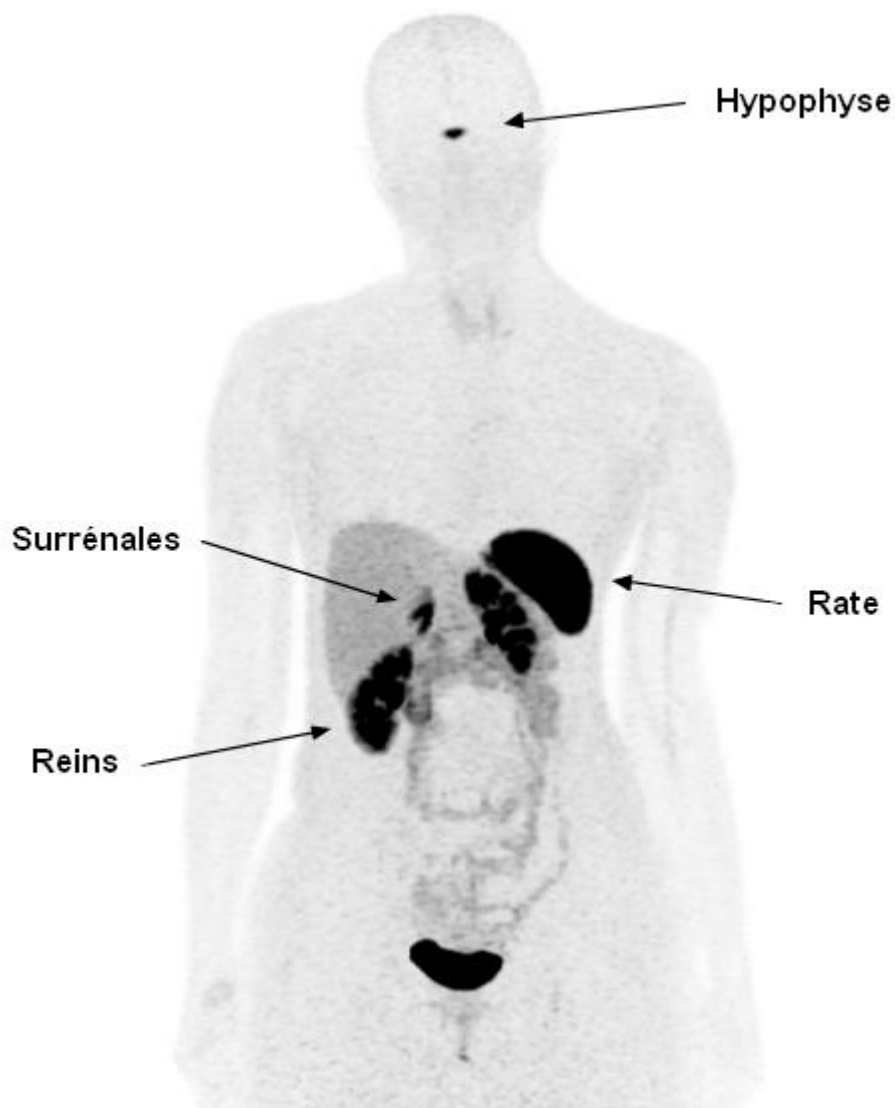


Figure 13 - TEP DOTATOC normale

#### f. Pièges et artéfacts

Il existe différentes fixations d'allure pathologique pouvant induire en erreur lors de l'interprétation, parmi lesquels les principales intéressent :

- **Le pancréas** : on peut noter une fixation physiologique de l'uncus pouvant être parfois intense. Cette fixation aurait une explication embryologique et histologique, avec une prédominance d'îlots cellulaires endocrines au niveau de l'uncus, ou par hyperplasie cellulaire à ce niveau (78).

- **La rate** : chez les patients splénectomisés, des nodules de splénose intra-abdominaux peuvent se développer. Ces nodules, tout comme la rate normale, fixent intensément le traceur, et peuvent être pris à tort pour des nodules de carcinose péritonéale. En cas de doute, une scintigraphie aux globules rouges « fragilisés » marqués au  $^{99m}\text{Tc}$  peut être utile. La présence d'une rate intra-pancréatique peut également être source d'erreur, et être pris à tort pour une tumeur neuro-endocrine de la queue du pancréas (78).
- **Les processus ostéoblastiques** : les ostéoblastes expriment les SSTR2. Ainsi, les remaniements osseux dégénératifs, les fractures, la dysplasie fibreuse et les hémangiomes vertébraux peuvent être hyperfixants. L'intensité de la fixation est souvent faible, et les données morphologiques apportées par le scanner aident au diagnostic.
- **Les processus inflammatoires** : les monocytes et les lymphocytes activés expriment également le récepteur SST2 (79). Les sites inflammatoires peuvent ainsi également fixer ces différents traceurs, en général à de faibles intensités de fixation (78).

#### g. Indications

La principale indication de l'imagerie moléculaire aux analogues de la somatostatine concerne les **tumeurs neuroendocrines** (80).

Les tumeurs neuroendocrines sont un groupe hétérogène de tumeurs développées à partir de cellules endocrines provenant :

- Du neuroectoderme : carcinome médullaire de la thyroïde et paragangliomes (dont les phéochromocytomes) ;

- De l'endoderme :
  - Intestin antérieur (foregut) : thymus, larynx, bronches, estomac, duodénum, jéjunum proximal, pancréas ;
  - Intestin moyen (midgut) : jéjunum distal, iléon, 2/3 proximaux du côlon droit ;
  - Intestin postérieur (hindgut) : reste du côlon et rectum.

Elles ont la particularité d'exprimer pour la plupart une **haute densité de récepteurs à la somatostatine**, c'est pourquoi l'imagerie de ces récepteurs s'est essentiellement développée dans ces indications (diagnostic, évaluation de la réponse au traitement... En particulier pour les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques).

Cependant, d'autres processus peuvent exprimer les récepteurs à la somatostatine, notamment d'autres tumeurs (gliomes, cancers du sein, du côlon, de l'estomac, mélanomes, sarcomes...) (80), dont les **méningiomes** de façon particulièrement importante (30).

### **III. Utilisation de la TEP-TDM au 68Ga-DOTATOC dans le cadre de la prise en charge des méningiomes**

Les techniques d'imagerie morphologique, comme la TDM et l'IRM (préférentiellement l'IRM) sont utilisées en routine pour caractériser les méningiomes, définir leur extension, planifier le traitement, ainsi que dans la surveillance après traitement et notamment dans le diagnostic de récurrence.

Cependant, l'imagerie morphologique présente certaines limitations dans la délimitation tumorale, notamment pour les lésions concernant la base du crâne, dans le cas d'un envahissement osseux ou dans les lésions à la géométrie complexe (Goldbrunner 2016).

De plus, dans les cas de tumeur résiduelle ou récidivante avec traitement, il peut être difficile de distinguer du tissu tumoral viable de tissu cicatriciel ou de remaniements post-thérapeutiques avec la TDM ou l'IRM seule, en particulier après radiothérapie.

Enfin, se pose la question de la caractérisation même de la lésion et de son diagnostic différentiel, chez des patients pour lesquels un diagnostic non invasif est préférable et chez qui l'imagerie conventionnelle peut être mise à mal.

Les modalités d'imagerie moléculaire peuvent alors apporter des informations supplémentaires pertinentes, grâce à leurs différents traceurs :

- **FDG** : c'est le traceur le plus utilisé en TEP, un analogue du sucre qui a l'avantage d'être facilement accessible grâce à sa fabrication en cyclotron et sa demi-vie de 109 minutes. Mais la fixation n'est pas spécifique, les méningiomes sont des tumeurs à croissance lente avec un faible métabolisme, et le rapport signal sur bruit est mauvais du fait de la fixation cérébrale physiologique.
- **Acides aminés** : la captation est augmentée dans les tumeurs à croissance lente comme les gliomes de bas grade et les méningiomes, mais bien qu'ayant un meilleur rapport signal/bruit que le FDG, l'existence de ligands spécifiques des SSTR avec un rapport signal sur bruit encore meilleur limite son utilisation. Ils peuvent être utiles dans la détection d'invasion intrasellaire de par leur absence de fixation hypophysaire.
- **Analogues de la somatostatine** : leur utilisation est optimale en raison de l'expression des SSTR (notamment SSTR2) par les méningiomes (30, 81), avec un excellent rapport signal sur bruit. Une étude de 2017 réalisée sur 21 patients a montré que deux patients présentant un méningiome ne présentaient pas de fixation en TEP à la fluoroethyl-tyrosine (FET, acide aminé) alors que tous fixaient en DOTATOC (82). Il est également montré que la fixation en TEP DOTATOC est corrélée au niveau d'expression de SSTR2 par les méningiomes (83).

Un article de 2020 présente néanmoins un cas (84) de méningiome de grade II n'exprimant pas de SSTR2, mais cela semble être un cas isolé et exceptionnel.

Les intérêts potentiels de la TEP DOTATOC dans les méningiomes, en complément de l'IRM cérébrale (hors contre-indication à l'IRM) sont représentés par :

- Diagnostic (gain en sensibilité) et diagnostic différentiel ;
- Délimitation tumorale (en particulier dans les localisations difficiles), dont une meilleure détection de l'infiltration osseuse, avec un intérêt dans la planification de la radiothérapie ;
- Grading tumoral et valeur pronostique ;
- Bilan d'extension ;
- Surveillance post-thérapeutique (distinction remaniements/reliquats tumoraux) et suivi sous traitement ;
- Perspectives théranostiques.

En cas de contre-indication à l'IRM, la TEP DOTATOC est bien sûr fortement indiquée pour la caractérisation des méningiomes.

### **1. Sensibilité diagnostique et diagnostic différentiel**

La TEP DOTATOC apparaît être un outil intéressant pour la détection de certaines lésions difficilement identifiables en IRM.

En effet, une étude rétrospective allemande menée sur 134 patients pris en charge pour des méningiomes avant radiothérapie (dont 82 en post-opératoire) a montré la détection de **190 lésions en TEP DOTATOC, contre 171 en IRM**. Parmi les 19 non vues en IRM, 4 ont été vues à posteriori grâce à la TEP, mais 15 restaient non vues en IRM (petites lésions, lésions de la base du crâne, proches de la faux du cerveau, ou proches de calcifications) (85).

Dans une autre étude allemande de 2015, prospective, 21 patients (dont 9 en récurrence de méningiome) ont bénéficié d'une TEP DOTATOC en plus de l'IRM en raison de méningiomes de localisations complexes avant exérèse micro-chirurgicale sous neuronavigation (la TEP et l'IRM étaient fusionnés au TDM per-opératoire afin de guider les prélèvements : 115 prélèvements pour les 21 patients). La comparaison aux résultats anatomopathologiques n'a pas montré de différence significative en termes de spécificité (tout de même de 74% pour la TEP contre 65% pour l'IRM), mais elle a par contre montré une meilleure sensibilité de la TEP DOTATOC par rapport à l'IRM pour distinguer les méningiomes du tissu sain (notamment en post-opératoire, **sensibilité 90% vs 79%**). La fixation en TEP n'était pas corrélée au grade du méningiome, ne montrait pas de différence entre les méningiomes de novo et récurrents, mais était corrélée à l'expression des SSTR2 (100% d'expression même dans les méningiomes agressifs) (85).

Une étude de 2021 a montré que la majorité des patients avec une résection d'apparence totale sur l'IRM à 3 mois post-opératoire avaient en fait des résidus méningiomateux, détectés par la TEP DOTATOC (87).

Concernant la discrimination des diagnostics différentiels, une étude de 2015 menée sur 13 patients pris en charge pour des tumeurs des voies optiques (10 méningiomes, un infiltrat inflammatoire, une infiltration lymphocytaire d'une LLC, et une métastase d'un adénocarcinome gastrique), retrouvait une **sensibilité et une spécificité de 100% de la TEP au DOTATOC** pour distinguer les méningiomes de ses diagnostics différentiels (115). Un case-report de 2013 montrait la fixation de deux lésions cérébrales chez un homme de 73 ans : l'une fixait intensément et s'est révélée être un méningiome, l'autre fixait peu et s'est révélée être un lymphome (116).

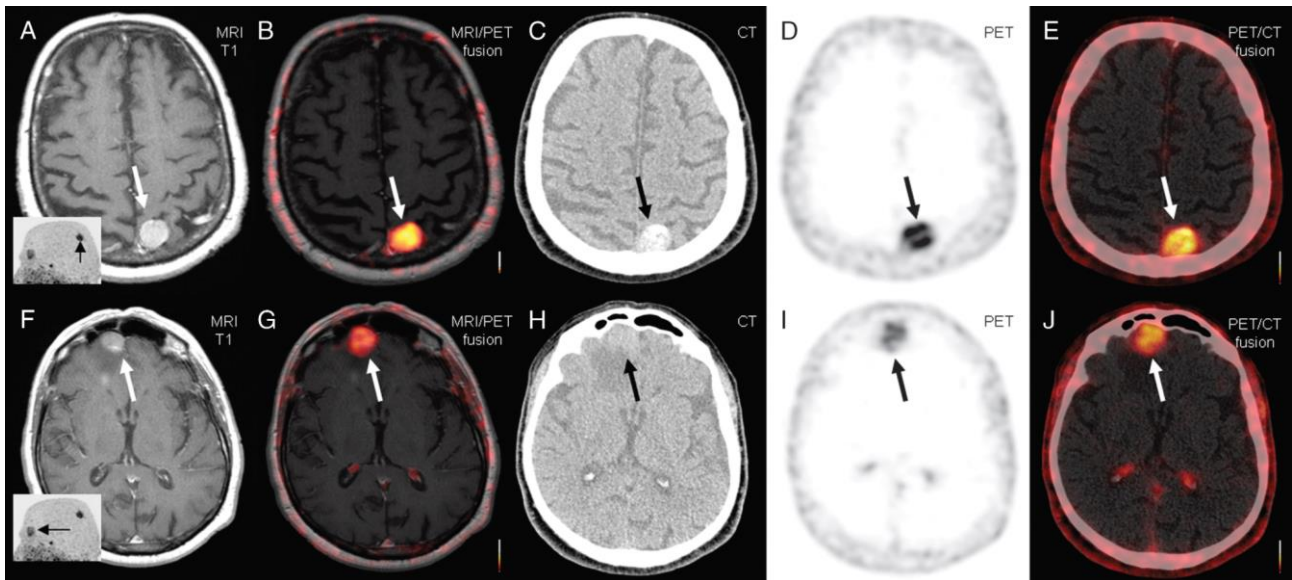


Figure 14 - Imagerie cérébrale d'un homme de 73 ans admis pour convulsions. A-F : IRM, B-G : TEP-IRM, C-H : TDM, D-I : TEP, E-J : TEP-TDM / A-E : méningiome, F-J : lymphome non hodgkinien (116).

De la même façon, un autre case-report de 2019 faisait état de deux lésions dures chez une femme de 77 ans aux antécédents de cancer du sein. La lésion fixant peu en TEP DOTATOC s'est effectivement avérée être non pas un méningiome, mais une métastase de son cancer du sein (contrairement à l'autre lésion fixant intensément) (117).



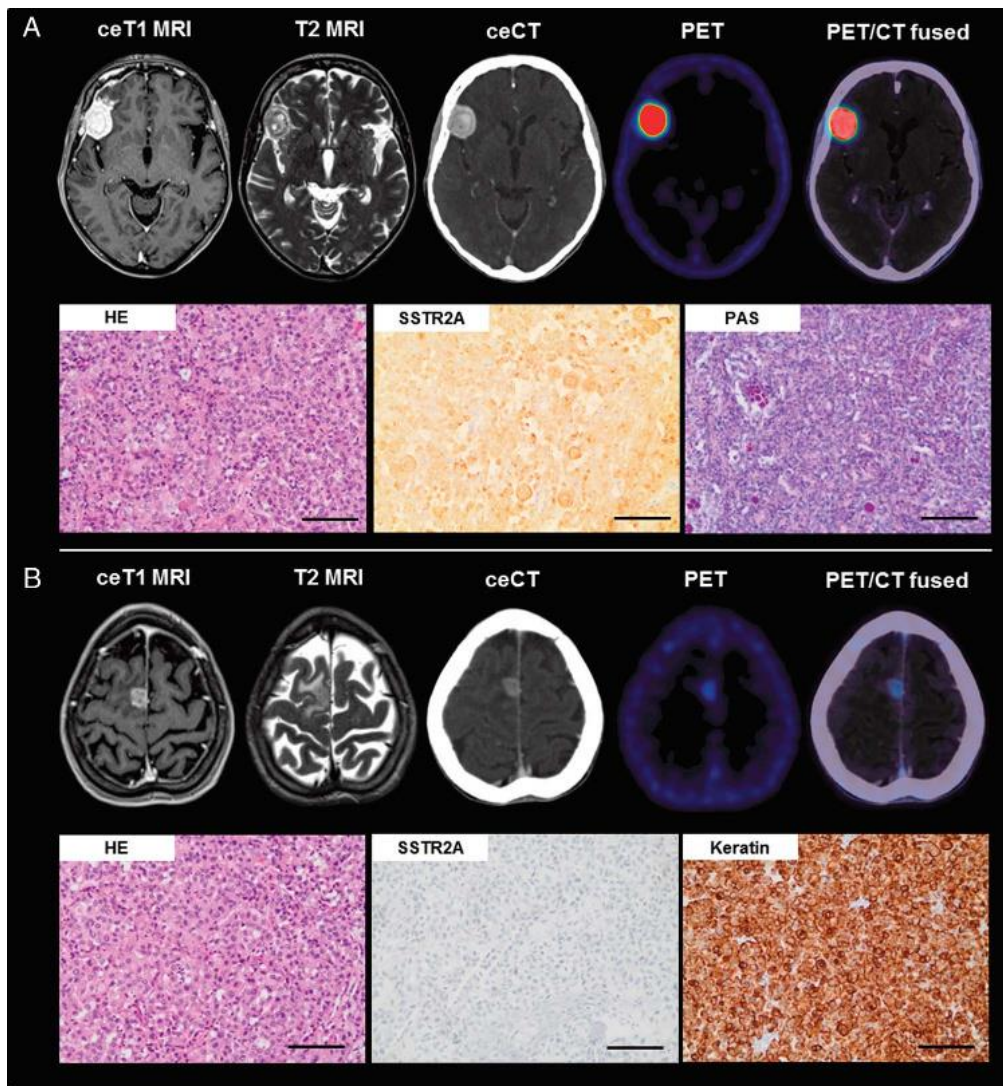


Figure 15 - Imagerie cérébrale et anatomopathologie chez une femme de 77 ans suivie pour un cancer du sein. A : méningiome, B : métastase du cancer du sein (117).

De manière plus large, une récente étude indienne de 2020 s'est intéressée au rôle de la TEP DOTANOC dans la différenciation des métastases durales et des méningiomes. C'est une étude rétrospective menée sur 42 patients aux antécédents de cancer chez qui on a découvert une lésion durale équivoque entre méningiome et métastase, qui ont bénéficié d'une TEP au DOTANOC. L'analyse de la fixation des lésions était basée sur un **score visuel** de 1 à 3 par rapport au foie et à la rate. L'étude a révélé 31 méningiomes, 9 métastases, une pseudo-tumeur inflammatoire, et un hémangioblastome.

Lorsque les données anatomopathologiques n'étaient pas disponibles, une lésion stable sur l'imagerie de suivi à 12 mois était considérée comme méningiomateuse. L'étude retrouvait une forte fixation (score visuel 3) pour 30 des 31 méningiomes. Toutes les lésions métastatiques fixaient, mais avec un score visuel plus faible de 1 ou 2. Le SUVmax était significativement plus élevé dans les méningiomes (118). Mais aucun cut-off n'a été donné en termes d'intensité de fixation ou de ratio.

Cependant, **l'expression des SSTR peut aussi être observée dans certains diagnostics différentiels** comme les esthésioneuroblastomes, les tumeurs pituitaires, les gliomes, la maladie de Paget, certaines métastases de cancers extra-crâniens (74, 85, 119), les carcinomes EBV+ (120), les lymphomes (121), les tissus inflammatoires chroniques (122).

Par contre, ces lésions présentent habituellement une fixation moins intense, d'où l'intérêt de notre étude afin de tenter de déterminer un seuil capable de différencier les méningiomes des autres lésions.

## **2. Meilleure délimitation tumorale et planification de la radiothérapie**

Nous savons que l'infiltration osseuse est un facteur de risque de récurrence et de mortalité des méningiomes (88, 89). Or, elle est souvent difficile à caractériser en IRM. Une étude de 2017 menée sur 82 patients (67 méningiomes trans-osseux et 15 extra-osseux) a montré une sensibilité nettement **meilleure de la TEP DOTATOC comparativement à l'IRM pour la détection de l'infiltration osseuse** (98,5% vs 53,7%, en corrélation avec l'anatomopathologie post-opératoire) avec un excellent rapport signal sur bruit (SUV 7,5 vs 1,9 pour l'intra-osseux) (90).

Milker-Zabela et al. ont comparé en 2006 le Planning Target Volume (PTV) basé sur l'IRM injectée et la TDM au PTV basé sur la TEP au DOTATOC.

Les patients étaient traités selon le PTV défini par la TDM, l'IRM et la TEP.

Le **PTV intégrant la TEP était plus grand** que celui détecté en IRM/TDM (médiane 57,2 ml vs 49,6 ml).

Chez tous les patients, la TEP au DOTATOC délivrait une information additionnelle concernant l'extension tumorale et le **PTV était significativement modifié dans 73% des cas (91)**.

De façon similaire, Gehler et al. ont défini le Growth Target Volume (GTV) en se basant sur l'IRM, la TDM et la TEP au DOTATOC chez 26 patients pris en charge pour des méningiomes. Le GTV initial était uniquement basé sur les données radiologiques, et la TEP DOTATOC a secondairement été intégrée. La **TEP a apporté une information additionnelle sur l'extension tumorale chez 65% des patients** (particulièrement chez ceux avec des lésions de la base du crâne et des lésions récidivantes après chirurgie) et a modifié le GTV chez plus de la moitié des patients (92).

Une étude de 2010 menée sur 39 patients pris en charge pour des méningiomes avant radiothérapie comparant le GTV basé sur l'IRM et la TDM contre le GTV basé sur la TEP, a montré une **modification significative du GTV après la TEP chez 72% des patients**.

On constatait un GTV additionnel moyen grâce à la TEP de 9 cm<sup>3</sup>, surtout chez les patients avec infiltration osseuse. De plus, chez les 9 patients pour lesquels le GTV était supérieur en imagerie morphologique, 6 patients avaient déjà eu un traitement pour leur méningiome, soulignant les limites de l'IRM en contexte post-thérapeutique (93).

Une étude de 2013 menée sur 48 patients avec 54 méningiomes de la base du crâne a également montré une modification significative du GTV obtenu grâce à la TEP par rapport à celui obtenu par IRM/TDM dans 70% des cas, avec cette fois un GTV final en moyenne moins étendu que le GTV obtenu par IRM/TDM (94).

Trois études récentes (2019 et 2021) mettent également en avant l'apport de l'imagerie métabolique en complément de l'IRM, permettant une **meilleure délimitation des volumes de radiothérapie** (95, 97), avec même un **impact significatif sur le contrôle local** (96).

### **3. Grading tumoral et valeur pronostique**

Malheureusement, le caractère agressif, le grade OMS ou l'analyse moléculaire ne peuvent être obtenus qu'après la chirurgie. La différenciation entre des méningiomes de haut ou bas grade est difficile en IRM conventionnelle. Or, des techniques d'imagerie qui permettent une évaluation du grade ou de la biologie d'une tumeur peuvent être utiles avant le traitement. La suspicion d'un méningiome malin influencera le délai chirurgical, la stratégie opératoire en termes d'extension de la résection et le risque à prendre pour parvenir à la résection complète, ou encore l'indication d'une imagerie post-opératoire précoce.

La littérature est cependant encore assez pauvre sur le sujet.

Le SUV semble être utile en TEP FDG pour différencier de manière non invasive les méningiomes bénins et malins (9 études sur les 13 dans une méta-analyse de 2021 s'intéressant aux méningiomes en TEP FDG retrouvent une fixation significativement plus élevée pour les méningiomes de grade II et III), mais les études avec les autres traceurs sont encore trop peu nombreuses pour tirer des conclusions définitives (98).

L'étude de Rachinger et al. de 2015 menée sur 21 patients (115 prélèvements sous neuro-navigation) ne retrouvait pas de corrélation entre la fixation en TEP DOTATOC et le grade des méningiomes.

Cependant une étude menée sur 20 patients a retrouvé un SUV significativement inférieur pour les méningiomes de grade III par rapport aux méningiomes de grade I et II (113).

Une étude de 2016 réalisée sur 64 méningiomes a montré que la fixation des méningiomes en DOTATOC était corrélée à la croissance tumorale pour les méningiomes de grade I et II, mais pas pour les grades III. La fixation était également plus importante pour les méningiomes trans-osseux. Le grade était lui indépendant de la croissance tumorale (99).

Par ailleurs, dans une étude récente dans laquelle 13 patients ont bénéficié d'une TEP DOTATOC avant traitement par radiothérapie stéréotaxique à visée curative de méningiomes de grade II ou III, un volume métabolique (MTV) élevé ( $> 34 \text{ cm}^3$ ) semble être un marqueur de faible survie sans progression, et un SUVmean élevé un marqueur de faible survie globale (100).

#### **4. Bilan d'extension ou caractérisation de lésion extra-cérébrale suspecte**

Les localisations secondaires des méningiomes sont rares ( $< 1\%$  des cas d'après la littérature). C'est la raison pour laquelle il n'existe pas de recommandation claire actuellement sur le bilan d'extension extra-crânien des méningiomes agressifs.

Cependant, des lésions extra-cérébrales peuvent être découvertes grâce à l'imagerie fonctionnelle, comme le montre un cas de 2018 qui rapporte la découverte de métastases pulmonaires sur les images post-thérapeutiques après le premier cycle de radiothérapie interne vectorisée par analogues de la somatostatine marqués au lutétium chez un patient de 54 ans pris en charge pour un méningiome atypique dont les précédentes imageries étaient confinées à la tête (103).

Deux autres case reports parlent de la découverte de métastases chez des patients porteurs d'un méningiome atypique récidivant : un cas de 2015 qui montre la découverte de localisations secondaires ganglionnaires, pulmonaires et pleurales prouvées histologiquement chez un homme de 65 ans grâce à la TEP DOTANOC (101), et un autre cas rapporté en 2019 mettant en évidence de multiples métastases hépatiques, pulmonaires et osseuses visibles en TEP DOTATATE chez une patiente de 43 ans (104). L'imagerie fonctionnelle aux analogues de la somatostatine peut également être utile en cas de lésion extra-cérébrale suspecte difficilement caractérisable, comme le montre un case report de 2018 qui décrit la fixation intense en TEP DOTATATE d'une lésion hépatique confirmée en anatomopathologie comme étant une métastase chez un patient pris en charge pour un méningiome atypique de grade II multifocal récidivant et rapidement évolutif (102).

Lorsque les métastases sont présentes, la localisation la plus fréquente est **pulmonaire**, suivie par la localisation **hépatique, ganglionnaire** et **osseuse** (46).

### **5. Surveillance post-thérapeutique et suivi sous traitement**

La TEP aux analogues de la somatostatine a montré, comme on l'a vu dans certaines études, sa supériorité par rapport à l'IRM pour la détection de petites lésions méningiomateuses en post-opératoire (notamment de la base du crâne), et la distinction des méningiomes par rapport à des remaniements post-thérapeutiques (85, 86).

Une étude publiée récemment en 2021 menée sur 20 patients pris en charge pour des méningiomes a montré une **baisse significative du SUV en TEP DOTATOC après traitement par gamma knife** pour une majorité de patients, suggérant également le rôle prometteur de la TEP dans le suivi post-thérapeutique (105).

Nous pouvons également imaginer que la TEP pourrait être un bon candidat pour le suivi sous traitement des méningiomes disséminés étant donné sa performance pour la détection des localisations secondaires, même si des données manquent encore en ce sens pour le moment.

### **6. Perspectives théranostiques**

Si au lieu de coupler l'analogue de la somatostatine à un isotope radioactif bêta + on le couple à un isotope avec une désintégration bêta - ou alpha, il est possible de réaliser ce que l'on appelle de la **radiothérapie interne vectorisée**, permettant une destruction localisée des cellules tumorales.

Ces isotopes, tels que l'yttrium 90 ou le **lutétium 177**, émettent des particules déposant localement une grande énergie capable d'induire directement ou indirectement la mort des cellules exprimant les récepteurs du vecteur utilisé. Le médicament est administré par voie intraveineuse, et réalise une irradiation continue à bas débit de dose (contrairement à la radiothérapie externe).

C'est un traitement actuellement en cours d'étude, faisant partie des options utilisables pour les patients présentant des méningiomes réfractaires, ne faisant pas l'objet de recommandations claires pour le moment.

Hanscheid et al. ont évalué le rôle prédictif des analogues de la somatostatine marqués au gallium 68 dans l'évaluation de la captation du traceur en radiothérapie métabolique dans les méningiomes. Les résultats ont montré une forte corrélation entre le SUVmax (et donc l'intensité de fixation) sur la TEP préthérapeutique et la rétention tumorale du traceur théranostique (obtenue par quantification des images de scintigraphies post-PRRT) dans les voxels avec la plus grande captation, suggérant un rôle des analogues de la somatostatine marqués au gallium 68 dans l'estimation de la dose administrable (106).

Une étude publiée en 2009 a montré une stabilisation de la maladie chez 19 sur 29 patients atteints de méningiomes récidivants après 2 à 6 cycles de  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC (107). De plus, l'association de radiothérapie externe fractionnée et de radiothérapie interne vectorisée semble réalisable et bien tolérée, chez des patients atteints de méningiomes inopérables (110).

Le traitement par  $^{111}\text{In}$ -Pentetreotide avec haute activité d'indium semble également être une option envisageable chez les patients chez qui l'usage du  $^{90}\text{Y}$  ou du  $^{177}\text{Lu}$  peut être compromis en raison de pathologies rénales, selon une étude de 2014 menée chez 8 patients chez qui une réponse objective a été obtenue chez 2 patients, et une stabilisation de la maladie chez 5 patients (111).

Une étude de phase II publiée en 2015 faisait état de 74 cycles de traitements par  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC ou  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC chez 34 patients porteurs de méningiomes évolutifs, avec une stabilisation de la maladie chez 23 patients. Une toxicité hématologique sévère a été retrouvée chez 3 patients, et une toxicité rénale sévère chez 1 patient.

La survie médiane était de 8,6 ans depuis l'inclusion. La stabilisation de la maladie après traitement, et la fixation importante des lésions sur l'imagerie per-thérapeutique (on réalise effectivement des images au décours immédiat du cycle de traitement à partir des rayonnements gamma des isotopes) étaient associées à une plus longue survie (112).

Il semble également que l'expression des SSTR, évaluée par immunohistochimie ou par la fixation en TEP aux analogues de la somatostatine soit un **biomarqueur prédictif de l'efficacité de la radiothérapie interne vectorisée**. En effet, dans une étude de 2016 dans laquelle une stabilisation de la maladie était obtenue chez 10 patients sur les 20 présentant des méningiomes réfractaires, le SUV des lésions stabilisées à 6 mois était significativement supérieur. De plus, la haute expression des SSTR en immunohistochimie était associée à une survie sans progression supérieure à 6 mois (113).



Finalement, une méta-analyse publiée en avril 2021 concernant l'ensemble des études consacrées au traitement des méningiomes par radiothérapie interne vectorisée semble montrer une **bonne tolérance**, un contrôle de la maladie dans la majorité des cas, et des résultats prometteurs concernant la survie sans progression. En effet, les résultats pour 111 patients montrent un **contrôle de la maladie dans 63 % des cas**. La survie sans progression à 6 mois était respectivement pour les lésions de grade I, II et III de l'OMS de 94%, 48% et 0%, et la survie globale à 1 an de 88%, 71%, et 52%. Le risque de progression de la maladie était diminué de 13%, et la mortalité diminuée de 17% pour chaque 1000 MBq ajoutés à l'activité totale administrée. Les principaux effets indésirables étaient essentiellement hématologiques et transitoires (anémie 22 %, leucopénie 13 %, lymphopénie 13 %, thrombopénie 17 %) (114).

Cependant, en raison des populations diverses de patients, des différences dans les doses administrées et les intervalles de suivi, ces données restent complexes à analyser. Mais au vu de la haute fréquence de cas stabilisés, la radiothérapie métabolique paraît être un outil d'avenir.

La TEP DOTATOC a donc un rôle important et prometteur dans de nombreux domaines concernant les méningiomes, comme pour l'aide à la planification du traitement, le bilan d'extension, le suivi, ainsi que pour le diagnostic. Cependant, de nombreux points restent encore à éclaircir, notamment concernant le diagnostic différentiel, raison pour laquelle nous menons cette étude.

#### **IV. Objectifs de l'étude**

Ce travail a deux objectifs principaux.

Le premier est descriptif et consiste en la caractérisation des méningiomes en TEP DOTATOC, en fonction de leur grade OMS, de leur caractère initial ou récidivant, calcifié ou non, de leur atteinte osseuse ou sous-cutanée, du nombre de lésions et de leur fixation éventuelle en TEP FDG, ainsi qu'en l'évaluation d'un éventuel impact sur la prise en charge de la TEP DOTATOC.

Le deuxième consiste en l'évaluation des performances de la TEP DOTATOC pour la discrimination entre les méningiomes et leurs diagnostics différentiels.

# MÉTHODOLOGIE

## **I. Patients**

### **1. Critères d'inclusion**

Notre recrutement s'est effectué de manière rétrospective à partir de la base de données des patients ayant bénéficié d'une TEP au <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, à l'hôpital Roger Salengro du CHRU de Lille.

Un recueil exhaustif des TEP au DOTATOC effectuées pour le motif « méningiome » a été réalisé entre juillet 2019 (première TEP DOTATOC dans cette indication) et avril 2021.

Afin d'y parvenir, les TEP ont été recherchées via notre système d'information radiologique (SIR), le logiciel Venus (Nicesoft©) en utilisant le motif d'identification n°140 (méningiome), propre à l'examen. La liste des examens a été extraite au format Microsoft® Excel (.xlsx).

Le fichier final ainsi formé contenait le nom, le prénom et la date de naissance de chaque patient, avec la date des différents examens réalisés.

### **2. Critères d'exclusion**

Aucun critère d'exclusion n'a été retenu pour cette étude.

### **3. Recueil des données cliniques**

Les données cliniques ont été recueillies via le dossier patient informatisé de l'hôpital, par l'intermédiaire du logiciel Sillage®.

Pour chaque patient, les informations suivantes ont été recueillies :

- Le nom, le prénom, la date de naissance, l'âge et le sexe ;
- **L'indication** de réalisation de la TEP DOTATOC, distinguée en 3 groupes :
  - Planification de traitement (chirurgical ou par radiothérapie) ou bilan d'extension d'un méningiome ;
  - Suivi sous traitement d'un méningiome ;
  - Caractérisation de lésion / diagnostic différentiel entre méningiome et autres.

Elle était recueillie dans l'entête du compte-rendu de TEP, ou dans le courrier du médecin demandeur à défaut.

- **L'anatomopathologie** de la (des) lésion(s) lorsqu'elle était disponible. Si la lésion était un méningiome, le grade OMS était également recueilli. La nature histologique était si possible recueillie directement dans le compte-rendu anatomopathologique si celui-ci était à disposition dans le logiciel Sillage. Sinon, elle était recueillie dans le compte-rendu de RCP, ou alors dans un compte rendu médical autre la mentionnant.
- Si l'anatomopathologie n'était pas disponible, le **diagnostic final retenu** en RCP. Celui-ci a été vérifié dans le dossier patient jusqu'au dernier moment avant l'analyse statistique, en août 2021.
- Le **caractère initial ou récidivant** après un traitement antérieur de la (des) lésion(s).
- L'apport d'informations pertinentes non connues avant l'examen, et **l'impact éventuel sur la prise en charge** obtenu grâce à la TEP (basé sur la discussion notifiée dans le compte-rendu de RCP et les compte-rendus de consultations).
- L'existence ou non pour chaque patient d'une **TEP au FDG** présente sur le PACS.

## II. TEP au DOTATOC

### 1. Réalisation des examens

L'intégralité des TEP analysées ont été réalisées dans notre centre.

Les conditions de réalisation de ces examens sont encadrées par un protocole interne au service n'ayant pas été modifié pendant toute la durée de l'étude.

Une fois l'examen programmé, le patient reçoit une convocation écrite lui notifiant la date et l'heure du rendez-vous. Aucune préparation particulière n'est nécessaire avant la réalisation de l'examen.

Le radiotracer est obtenu à partir d'un éluat issu d'un générateur de gallium 68, mis en contact avec le DOTATOC afin de réaliser une solution de DOTATOC marqué au gallium 68.

L'activité de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC à injecter, exprimée en mégabecquerels (MBq) est calculée en fonction du poids du patient, à hauteur de **1,5 MBq/kg**, selon les recommandations de Virgolini et al. de 2010 (74).

L'activité minimale recommandée est de 50 MBq pour un examen de bonne qualité.

L'injection se fait par voie intraveineuse.

Après **60 minutes** d'attente pendant lesquelles le radiotracer se répartit dans l'organisme du patient, l'acquisition peut débuter.

Le patient est installé en décubitus dorsal sur la table de TEP (qui est couplée au scanner). L'acquisition débute par la partie scanner, permettant une correction d'atténuation des images TEP ainsi qu'une localisation anatomique des lésions et un apport d'informations sur le plan sémiologique. Elle est suivie par la partie TEP, et dure au total une quinzaine de minutes selon la taille du patient.

Tous les examens ont été réalisés sur la TEP Biograph mCT Flow de Siemens, avec une vitesse de balayage de 0,3 mm/s sur le crâne, et 2 mm/s sur le reste du corps jusqu'en haut des cuisses.

Les images sont ensuite reconstruites puis traitées, notamment à l'aide d'un filtre gaussien, et mises à la disposition du médecin.

Avant son départ du service, le patient peut bénéficier s'il le souhaite d'une information basée sur les données immédiatement interprétables au décours de l'examen.

Après traitement des images et interprétation par le médecin nucléaire responsable de la vacation, le compte rendu est dactylographié, relu, puis enregistré dans le système d'information du CHRU de Lille.

Enfin, les images brutes et les séries traitées informatiquement sont enregistrées au format DICOM sur le PACS du CHRU de Lille, dans le dossier du patient. Dans le même temps, un second enregistrement des images est effectué sur un serveur local propre au service de Médecine Nucléaire de l'hôpital Salengro. Les images sont également fusionnées à posteriori avec la dernière IRM passée par le patient.

## **2. Recueil des données**

Les données des TEP ont été recueillies en aveugle des données cliniques par l'auteur de cette thèse, directement sur les images reconstruites via le logiciel Siemens syngo.via ® installée sur une console d'interprétation.

Pour chaque patient, les données étaient recueillies sur une seule TEP. Si les patients avaient bénéficié de plusieurs TEP (notamment dans le cadre d'un suivi sous traitement), les données étaient recueillies uniquement sur leur première TEP afin d'éviter d'avoir des données redondantes.

Les données recueillies étaient les suivantes, pour chaque lésion de taille > 1 cm de diamètre :

- Le nombre de lésions de taille > 1 cm.
- Le caractère calcifié ou non.
- L'atteinte osseuse ou non.
- L'atteinte sous-cutanée/des parties molles ou non.
- Le SUVmax.
- Le SUVpeak.
- Le SUVmax de l'hypophyse.
- Le SUVpeak de l'hypophyse.
- Le SUVmax du foie.
- Le SUVpeak du foie.
- Le SUVmax de la rate.
- Le SUVpeak de la rate.

Une lésion était définie par une fixation en TEP significative, non physiologique, et/ou une tumeur mise en évidence sur les images morphologiques de l'examen.

A noter que les lésions < 1 cm ont été écartées en raison de l'effet de volume partiel lié à la résolution spatiale des TEP actuelles, pouvant engendrer une sous-estimation de la mesure des SUV des lésions de cette taille.

Le **SUV** (Standard Uptake Value) est utilisé en TEP pour mesurer quantitativement la répartition du radiotracer dans une région d'intérêt par rapport à sa distribution moyenne dans le reste de l'organisme. On peut ainsi s'en servir pour mesurer l'intensité de fixation d'une lésion donnée.

Il est égal à la concentration de radiotracer dans un voxel donné par rapport à la concentration dans l'organisme.

Il dépend alors de la concentration dans un voxel donné, de la masse du patient, de la quantité de radiotraceur injectée, et de la masse volumique de l'humain.

S'il l'on suppose que la masse volumique de l'humain est de 1 kg/l (en tenant compte du fait que l'homme est essentiellement composé d'eau), alors le SUV est une grandeur sans dimension.

Le **SUVmax** est la valeur du voxel dont le SUV est le plus élevé dans une région donnée déterminée par le médecin (en général, une lésion).

Le **SUVpeak** est la moyenne des SUV des voxels situés dans une sphère de 1 cm<sup>3</sup> autour du voxel présentant la valeur de SUV la plus élevée. Il permet d'avoir une valeur plus lissée, en s'affranchissant du bruit de mesure pouvant exister avec le SUVmax.

Nous avons cependant vu que ces valeurs dépendent de la masse du patient et de la quantité de radiotraceur injectée, ainsi que d'autres paramètres inhérents à la machine.

Il peut alors être utile de tenter de s'affranchir de leur variabilité interindividuelle en évaluant plutôt un ratio du SUV de la lésion par rapport au SUV d'un organe du même patient.

Nous avons choisi dans cette étude d'évaluer le ratio du SUVmax et du SUVpeak de chaque lésion donnée sur ceux de l'hypophyse, du foie, et de la rate.

Le foie et la rate étant des organes de grande taille, la mesure des SUV était réalisée au même endroit pour chaque patient, en zone médiane de l'organe, avec une région d'intérêt d'une taille de 2 cm de diamètre.

Pour les patients ayant réalisé une TEP FDG, une comparaison avec la TEP DOTATOC du patient était effectuée. Si entre les deux examens aucune thérapeutique spécifique n'avait été entreprise, que les mêmes lésions étaient visibles sur le plan scanographique, et que le délai entre les deux TEP était raisonnable (< 1 an), alors les SUVmax et SUVpeak des lésions étaient recueillies en TEP FDG.



### **3. Analyses statistiques**

L'ensemble des données issues du recueil clinique et des images TEP ont été colligées dans un tableau Microsoft® Excel (.xlsx).

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de médiane et d'intervalle interquartile. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Le lien entre les critères de la fixation des méningiomes par lésion (*SUVmax*, *ratio SUVmax/SUVmax de l'hypophyse* / *ratio SUVmax/SUVmax du foie*, *ratio SUVmax/SUVmax de la rate* ; *SUVpeak*, *ratio SUVpeak/SUVpeak de l'hypophyse* / *ratio SUVpeak/SUVpeak du foie*, *ratio SUVpeak/SUVpeak de la rate*) et les variables suivantes : grade OMS, caractère calcifié, atteinte osseuse, atteinte sous-cutanée ou des parties molles, et caractère initial ou récidivant, a été analysé à l'aide d'un modèle de régression ordinal mixte pour le grade (critère de la fixation étudié comme effet fixe et un effet aléatoire patient pour tenir compte de la corrélation au sein de chaque patient [données répétées, plusieurs lésions]) et à l'aide d'un modèle de régression logistique mixte pour les critères binaires (même effet fixe et aléatoire que précédemment). Si l'hypothèse de log-linéarité n'était pas respectée (même après transformation en log) un test t de Student ou du U de Mann-Whitney étaient utilisés. Le lien entre les critères de fixation des méningiomes par lésion et le nombre de lésion a été analysé à l'aide de tests de corrélation de Spearman (il n'était pas possible de tenir compte de l'effet patient car les résidus du modèle mixte n'étaient pas normaux).

Le niveau de significativité a été fixé à 5 %. Nous avons utilisé un logiciel statistique SAS (version 9.4) pour analyser les données (SAS Institute, Cary, NC).

# RÉSULTATS

## I. Etude descriptive

### 1. Population

Entre le 10 juillet 2019 et le 24 avril 2021, 7311 TEP ont été réalisées dans le service, dont 996 TEP DOTATOC. Nous avons inclus **38 patients**, ayant bénéficié de 53 TEP au total pour le motif "méningiome".

La population était composée de **15 hommes** et **23 femmes**, d'âge moyen **58,1 +/- 13,5 ans**.

24 TEP ont été réalisées pour une planification de traitement chirurgical ou par radiothérapie (incluant les bilans d'extension) de méningiome.

11 TEP ont été réalisées pour un suivi sous traitement de méningiome.

18 TEP ont été réalisées pour une caractérisation de lésion cérébrale de nature inconnue (méningiome versus diagnostic différentiel).

Nous n'avons retenu que la première TEP réalisée par chaque patient, ce qui nous amène à l'analyse de 20 TEP réalisées pour planification de traitement, et 18 TEP pour caractérisation de lésion cérébrale.

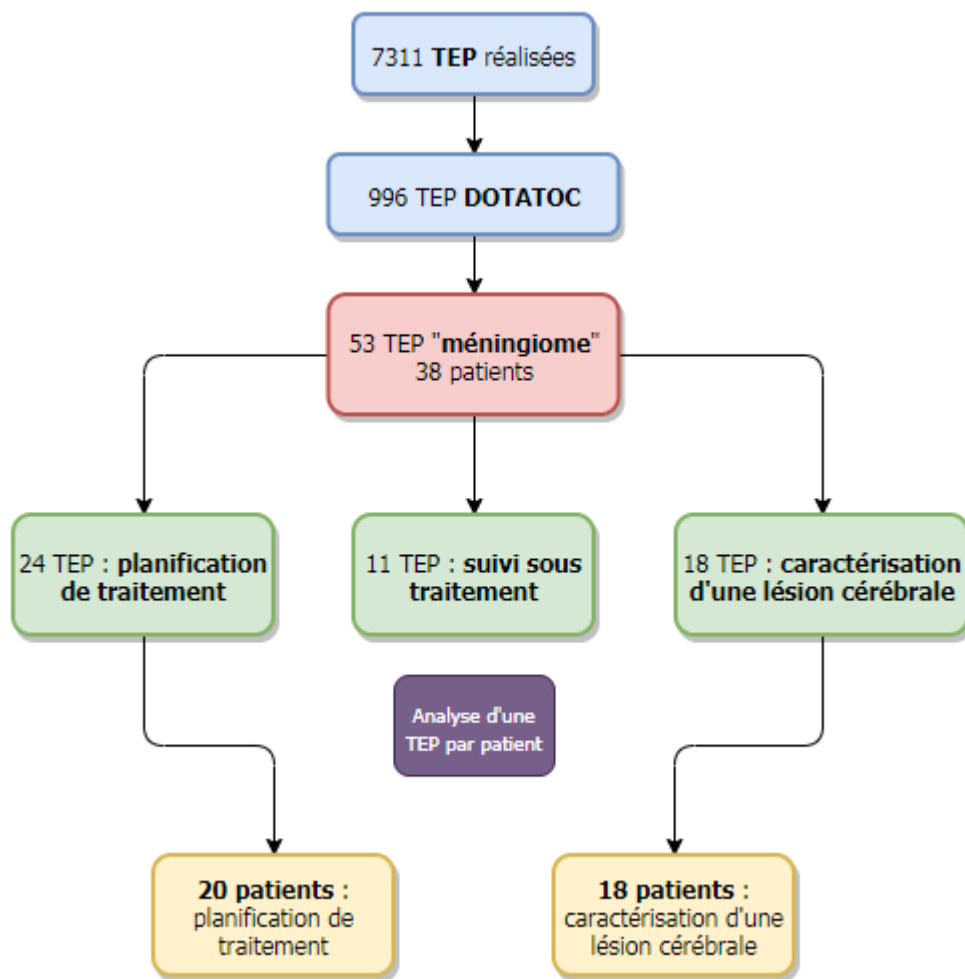


Figure 16 - Flowchart (TEP réalisées entre le 10/07/2019 et 24/04/2021)

16 patients (42 %) étaient pris en charge pour une (des) lésion(s) récidivante(s).

Les patients présentaient un nombre moyen de lésions de 2,1 +-1,6.

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 5.

Variable			Descriptif
Nom	Unité	Modalités	N=38
<b>Sexe</b>	N(%)	Homme	15 (39.5)
		Femme	23 (60.5)
<b>Indication de la TEP</b>	N(%)	Planification de traitement	21 (55.3)
		Caractérisation de lésion	17 (44.7)
<b>Anatomopathologie (si disponible)</b>	N(%)	Autre	3 (15.8)
		Méningiome grade I OMS	2 (10.5)
		Méningiome grade II OMS	10 (52.6)
		Méningiome grade III OMS	4 (21.1)
<b>Diagnostic final retenu</b>	N(%)	Autre	9 (23.7)
		Méningiome	29 (76.3)
<b>Impact sur la prise en charge grâce à la TEP DOTATOC</b>	N(%)	Non	23 (60.5)
		Oui	15 (39.5)
<b>Caractère initial ou récidivant de la ou des lésion(s)</b>	N(%)	Initial	22 (57.9)
		Récidivant	16 (42.1)
<b>Age</b>		N	38
		Moyenne ± Ecart-type	58.1 ± 13.5
		Médiane (Q1;Q3)	60.0 (50.0 ; 68.0)
		Minimum   Maximum	19.0   80.0
<b>Nombre de lésions</b>		N	38
		Moyenne ± Ecart-type	2.1 ± 1.6
		Médiane (Q1;Q3)	1.0 (1.0 ; 3.0)
		Minimum   Maximum	1.0   7.0
<b>SUVmax de l'hypophyse</b>		N	38
		Moyenne ± Ecart-type	20.5 ± 11.2
		Médiane (Q1;Q3)	17.9 (11.9 ; 26.9)
		Minimum   Maximum	8.4   58.6
<b>SUVpeak de l'hypophyse</b>		N	38
		Moyenne ± Ecart-type	6.7 ± 3.0
		Médiane (Q1;Q3)	6.2 (4.4 ; 8.2)
		Minimum   Maximum	3.4   16.1

<b>SUVmax du foie</b>	N	38
	Moyenne ± Ecart-type	17.6 ± 5.4
	Médiane (Q1;Q3)	17.5 (14.7 ; 20.9)
	Minimum   Maximum	6.0   33.4
<b>SUVpeak du foie</b>	N	38
	Moyenne ± Ecart-type	9.2 ± 2.1
	Médiane (Q1;Q3)	9.4 (8.2 ; 10.0)
	Minimum   Maximum	3.4   13.5
<b>SUVmax de la rate</b>	N	38
	Moyenne ± Ecart-type	48.8 ± 13.3
	Médiane (Q1;Q3)	46.8 (39.0 ; 56.5)
	Minimum   Maximum	23.6   91.1
<b>SUVpeak de la rate</b>	N	38
	Moyenne ± Ecart-type	36.1 ± 9.1
	Médiane (Q1;Q3)	35.2 (29.6 ; 42.2)
	Minimum   Maximum	16.7   62.4

*Tableau 5 – Caractéristiques des patients*

## **2. Lésions**

Les 38 patients présentaient au total **80 lésions** de plus de 1 cm.

Elles présentaient un **SUVmax moyen de 18,0 +- 19,5** et un SUVpeak moyen de 9,4 +- 11,2.

Parmi ces lésions, 16 étaient calcifiées, 50 présentaient une atteinte osseuse, et 7 intéressaient les parties molles extra-cérébrales.

Des données de fixation en TEP FDG étaient disponibles pour 16 de ces lésions (7 patients), avec un SUVmax moyen de 4,9 +- 3,9.

Les caractéristiques des lésions sont résumées dans le tableau 6.

Variable			Descriptif
Nom	Unité	Modalités	N=80
<b>Caractère calcifié</b>	N(%)	Non	64 (80.0)
		Oui	16 (20.0)
<b>Atteinte osseuse</b>	N(%)	Non	30 (37.5)
		Oui	50 (62.5)
<b>Atteinte des parties molles extra-cérébrales</b>	N(%)	Non	71 (91.0)
		Oui	7 (9.0)
<b>SUVmax en TEP DOTATOC</b>		N	80
		Moyenne ± Ecart-type	18.0 ± 19.5
		Médiane (Q1;Q3)	12.4 (6.9 ; 21.4)
		Minimum   Maximum	1.0   104.2
<b>SUVpeak en TEP DOTATOC</b>		N	80
		Moyenne ± Ecart-type	9.4 ± 11.2
		Médiane (Q1;Q3)	5.3 (2.9 ; 11.5)
		Minimum   Maximum	0.6   77.4
<b>SUVmax en TEP FDG</b>		N	16
		Moyenne ± Ecart-type	4.9 ± 3.9
		Médiane (Q1;Q3)	5.0 (0.5 ; 8.2)
		Minimum   Maximum	0.0   11.9

Tableau 6 – Caractéristiques des lésions

## **II. Caractérisation des méningiomes en TEP DOTATOC**

Le diagnostic anatomopathologique était connu pour 19 des 38 patients.

Le diagnostic final retenu a été celui de méningiome pour 29 patients (dont 16 prouvés histologiquement), ce qui représente 70 lésions parmi les 80.

A noter que les résultats de médianes sont présentés sous la forme : médiane (IQR Q1 ; Q3).

## 1. Grade anatomopathologique

Parmi les lésions méningiomateuses pour lesquelles on disposait du diagnostic anatomopathologique, 6 étaient de grade OMS I, 24 de grade OMS II, et 13 de grade OMS III.

Le SUVmax médian était de 19.0 (12.5 ; 25.4) pour les lésions de grade 1, de 15.4 (11.5 ; 20.6) pour les lésions de grade 2, et 9.6 (5.9 ; 11.0) pour les lésions de grade 3, mais **aucune corrélation significative** n'était retrouvée entre la fixation des lésions (aussi bien pour les SUV que pour les ratios) et leur grade.

Variable			Anatomopathologie			p-value
Nom	Unité	Modalités	Grade I N=6	Grade II N=24	Grade III N=13	
<b>SUVmax</b>		N	6	24	13	0.53
		Moyenne ± Ecart-type	19.3 ± 7.2	18.4 ± 11.9	10.0 ± 5.2	
		Médiane (IQR)	19.0 (12.5 ; 25.4)	15.4 (11.5 ; 20.6)	9.6 (5.9 ; 11.0)	
		Minimum   Maximum	12.2   27.9	4.5   52.1	4.9   21.5	
<b>SUVpeak</b>		N	6	24	13	0.53
		Moyenne ± Ecart-type	11.3 ± 4.3	9.6 ± 7.9	4.8 ± 3.4	
		Médiane (IQR)	10.8 (7.1 ; 15.3)	7.5 (3.9 ; 11.4)	3.6 (2.8 ; 5.5)	
		Minimum   Maximum	6.9   16.7	1.7   28.5	2.0   14.7	
<b>Ratio_SUVmax_hypophyse</b>		N	6	24	13	0.48
		Moyenne ± Ecart-type	1.3 ± 0.5	1.0 ± 0.8	0.6 ± 0.3	
		Médiane (Q1;Q3)	1.3 (0.9 ; 1.7)	0.8 (0.5 ; 1.0)	0.6 (0.4 ; 0.7)	
		Minimum   Maximum	0.9   1.9	0.1   3.8	0.3   1.1	
<b>Ratio_SUVmax_foie</b>		N	6	24	13	0.55
		Moyenne ± Ecart-type	1.6 ± 0.7	1.3 ± 1.1	0.7 ± 0.5	
		Médiane (Q1;Q3)	1.6 (1.1 ; 2.2)	0.9 (0.6 ; 1.6)	0.6 (0.4 ; 0.9)	
		Minimum   Maximum	0.8   2.4	0.3   5.0	0.3   1.8	
<b>Ratio_SUVmax_rate</b>		N	6	24	13	0.57
		Moyenne ± Ecart-type	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.3	0.2 ± 0.1	
		Médiane (Q1;Q3)	0.4 (0.3 ; 0.6)	0.3 (0.2 ; 0.6)	0.2 (0.2 ; 0.4)	
		Minimum   Maximum	0.3   0.7	0.1   1.6	0.1   0.4	

<b>Ratio_SUVpeak_hypophyse</b>	N	6	24	13	
	Moyenne ± Ecart-type	2.4 ± 1.0	1.8 ± 1.7	0.8 ± 0.5	
	Médiane (Q1;Q3)	2.3 (1.5 ; 3.3)	1.1 (0.7 ; 2.0)	0.8 (0.4 ; 0.9)	0.47
	Minimum   Maximum	1.4   3.6	0.2   6.0	0.3   2.3	
<b>Ratio_SUVpeak_foie</b>	N	6	24	13	
	Moyenne ± Ecart-type	1.4 ± 0.5	1.2 ± 1.1	0.7 ± 0.4	
	Médiane (Q1;Q3)	1.3 (0.9 ; 1.8)	0.8 (0.4 ; 1.4)	0.6 (0.4 ; 0.8)	0.61
	Minimum   Maximum	0.8   2.0	0.2   4.2	0.2   1.5	
<b>Ratio_SUVpeak_rate</b>	N	6	24	13	
	Moyenne ± Ecart-type	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.3	0.2 ± 0.1	
	Médiane (Q1;Q3)	0.3 (0.2 ; 0.4)	0.2 (0.1 ; 0.4)	0.1 (0.1 ; 0.2)	0.59
	Minimum   Maximum	0.2   0.5	0.0   1.0	0.1   0.4	

Tableau 7 – Fixation des méningiomes en fonction du grade anatomopathologique

## **2. Nombre de lésions**

Une **corrélation significative positive** entre l'intensité de fixation et le nombre de lésions d'un même patient était retrouvée, pour l'intégralité des paramètres de fixation étudiés (sauf pour le SUVpeak, à la limite de la significativité avec un  $p = 0,0667$ ).

Coefficients de corrélation de Spearman, avec le nombre de lésions par patients		
	Coefficient de corrélation	p-value
SUVmax	0,26746	0,0165
SUVpeak	0,20607	0,0667
Ratio SUVmax / hypophyse	0,29963	0,0070
Ratio SUVmax / foie	0,41380	0,0001
Ratio SUVmax / rate	0,34749	0,0016
Ratio SUVpeak / hypophyse	0,27907	0,0122
Ratio SUVpeak / foie	0,27223	0,0146
Ratio SUVpeak / rate	0,25195	0,0242

Tableau 8 – Fixation des méningiomes en fonction du nombre de lésions



### 3. Caractère calcifié

Le SUVmax médian des lésions non calcifiées était de 13.5 (8.6 ; 24.6), et celui des lésions calcifiées de 14.6 (11.3 ; 21.4).

**Aucune corrélation significative** n'était retrouvée entre la fixation des lésions (aussi bien pour les SUV que pour les ratios) et leur caractère calcifié ou non.

Variable			Caractère calcifié		Comparaison des groupes	
Nom	Unité	Modalités	Non N=54	Oui N=16	Test	p-value
<b>SUVmax</b>		N	54	16		
		Moyenne ± Ecart-type	20.6 ± 21.9	18.1 ± 12.3		0.66
		Médiane (IQR)	13.5 (8.6 ; 24.6)	14.6 (11.3 ; 21.4)		
		Minimum   Maximum	3.4   104.2	3.7   52.1		
<b>SUVpeak</b>		N	54	16		
		Moyenne ± Ecart-type	10.4 ± 12.6	10.5 ± 7.9		0.97
		Médiane (IQR)	6.0 (3.5 ; 11.9)	8.8 (4.2 ; 15.0)		
		Minimum   Maximum	1.7   77.4	2.7   28.5		
<b>Ratio_SUVmax_hypophyse</b>		N	54	16		
		Moyenne ± Ecart-type	1.4 ± 2.0	1.0 ± 0.6		
		Médiane (Q1;Q3)	0.8 (0.4 ; 1.2)	0.9 (0.6 ; 1.3)		0.55
		Minimum   Maximum	0.1   12.0	0.2   2.2		
<b>Ratio_SUVmax_foie</b>		N	54	16		
		Moyenne ± Ecart-type	1.4 ± 1.3	1.3 ± 1.3		
		Médiane (Q1;Q3)	1.1 (0.6 ; 1.7)	0.8 (0.6 ; 1.4)		0.79
		Minimum   Maximum	0.2   6.9	0.3   5.0		
<b>Ratio_SUVmax_rate</b>		N	54	16		
		Moyenne ± Ecart-type	0.5 ± 0.5	0.4 ± 0.4		
		Médiane (Q1;Q3)	0.3 (0.2 ; 0.6)	0.3 (0.3 ; 0.5)		0.85
		Minimum   Maximum	0.1   2.4	0.1   1.6		
<b>Ratio_SUVpeak_hypophyse</b>		N	54	16		
		Moyenne ± Ecart-type	1.8 ± 1.8	2.0 ± 1.6		
		Médiane (Q1;Q3)	1.0 (0.7 ; 1.9)	1.8 (0.7 ; 2.8)		0.57
		Minimum   Maximum	0.2   7.7	0.4   5.6		

<b>Ratio_SUVpeak_foie</b>	N	54	16	
	Moyenne ± Ecart-type	1.2 ± 1.3	1.3 ± 1.2	
	Médiane (Q1;Q3)	0.8 (0.4 ; 1.6)	0.8 (0.5 ; 1.8)	0.79
	Minimum   Maximum	0.2   6.8	0.3   4.2	
<b>Ratio_SUVpeak_rate</b>	N	54	16	
	Moyenne ± Ecart-type	0.3 ± 0.3	0.3 ± 0.3	
	Médiane (Q1;Q3)	0.2 (0.1 ; 0.3)	0.2 (0.1 ; 0.4)	0.69
	Minimum   Maximum	0.0   1.9	0.1   1.0	

Tableau 9 – Fixation des méningiomes en fonction du caractère calcifié

#### **4. Atteinte osseuse**

Parmi les lésions méningiomateuses, 46 présentaient un caractère trans-osseux, et 24 ne présentaient pas d'atteinte osseuse.

Le SUVmax médian des lésions présentant une atteinte osseuse était de 15.3 (8.8 ; 26.1), contre 11.3 (9.4 ; 18.2) pour les lésions sans atteinte osseuse.

Une **corrélation significative** était retrouvée entre l'atteinte osseuse et le ratio SUVmax lésion/SUVmax foie, le ratio SUVmax lésion/SUVmax rate et le ratio SUVpeak lésion/SUVpeak rate. La corrélation était à la limite de la significativité pour le SUVmax ( $p = 0,063$ ), le SUVpeak ( $p = 0,072$ ), et le ratio SUVpeak lésion/SUVpeak foie ( $p = 0,065$ ).

Variable			Atteinte osseuse		Comparaison des groupes	
Nom	Unité	Modalités	Non N=24	Oui N=46	Test	p-value
<b>SUVmax</b>		N	24	46		
		Moyenne ± Ecart-type	13.8 ± 7.3	23.3 ± 23.6		0.063
		Médiane (IQR)	11.3 (9.4 ; 18.2)	15.3 (8.8 ; 26.1)		
		Minimum   Maximum	3.7   32.1	3.4   104.2		
<b>SUVpeak</b>		N	24	46		
		Moyenne ± Ecart-type	7.0 ± 5.0	12.2 ± 13.6	Student	0.072
		Médiane (IQR)	4.5 (3.7 ; 10.1)	7.9 (3.6 ; 16.5)		
		Minimum   Maximum	2.1   18.7	1.7   77.4		

<b>Ratio_SUVmax_hypophyse</b>	N	24	46		
	Moyenne ± Ecart-type	0.8 ± 0.7	1.5 ± 2.1		
	Médiane (Q1;Q3)	0.7 (0.5 ; 0.9)	0.9 (0.5 ; 1.7)		0.11
	Minimum   Maximum	0.2   3.6	0.1   12.0		
<b>Ratio_SUVmax_foie</b>	N	24	46		
	Moyenne ± Ecart-type	0.8 ± 0.5	1.7 ± 1.5		
	Médiane (Q1;Q3)	0.7 (0.5 ; 0.9)	1.2 (0.7 ; 2.0)		0.010
	Minimum   Maximum	0.3   2.4	0.2   6.9		
<b>Ratio_SUVmax_rate</b>	N	24	46		
	Moyenne ± Ecart-type	0.3 ± 0.2	0.6 ± 0.5		
	Médiane (Q1;Q3)	0.3 (0.2 ; 0.3)	0.4 (0.2 ; 0.7)		0.015
	Minimum   Maximum	0.1   0.7	0.1   2.4		
<b>Ratio_SUVpeak_hypophyse</b>	N	24	46		
	Moyenne ± Ecart-type	1.3 ± 1.2	2.1 ± 2.0		
	Médiane (Q1;Q3)	0.9 (0.6 ; 1.9)	1.3 (0.7 ; 2.9)	Wilcoxon	0.21
	Minimum   Maximum	0.3   5.5	0.2   7.7		
<b>Ratio_SUVpeak_foie</b>	N	24	46		
	Moyenne ± Ecart-type	0.8 ± 0.5	1.5 ± 1.4		
	Médiane (Q1;Q3)	0.6 (0.4 ; 0.9)	1.0 (0.5 ; 1.9)		0.065
	Minimum   Maximum	0.2   2.0	0.2   6.8		
<b>Ratio_SUVpeak_rate</b>	N	24	46		
	Moyenne ± Ecart-type	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.4		
	Médiane (Q1;Q3)	0.2 (0.1 ; 0.2)	0.2 (0.1 ; 0.5)		0.045
	Minimum   Maximum	0.1   0.6	0.0   1.9		

Tableau 10 – Fixation des méningiomes en fonction de l'atteinte osseuse

### **5. Caractère sous-cutané/atteinte des parties molles extra-cérébrales**

Le SUVmax médian des lésions intéressant les parties molles extra-cérébrales était de 13.9 (5.0 ; 24.6), contre 13.3 (9.5 ; 22.0) pour les autres, mais le nombre de ces lésions intéressant des parties molles extra-cérébrales était malheureusement trop faible (7) pour une analyse statistique fiable.

## 6. Caractère initial ou récidivant

Parmi les lésions méningiomateuses, 42 étaient récidivantes, et 28 initiales.

Le SUVmax moyen des lésions récidivantes était de 15,8 +- 10,4, contre 26,5 +- 28,2 pour les lésions initiales.

Une **corrélacion significative positive** était retrouvée entre le caractère initial de la lésion et le SUVpeak (p = 0,001), le ratio SUVmax lésion/SUVmax hypophyse (p < 0,001), et le ratio SUVpeak lésion/SUVpeak rate (p = 0,007).

La corrélation était à la limite de la significativité pour le SUVmax (p = 0,063).

Variable			Caractère initial ou récidivant		Comparaison des groupes	
Nom	Unité	Modalités	Initial N=28	Récidive N=42	Test	p-value
<b>SUVmax</b>		N	28	42		
		Moyenne ± Ecart-type	26.5 ± 28.2	15.8 ± 10.4	Test : Student	0.063
		Médiane (IQR)	15.5 (9.0 ; 30.7)	13.5 (9.5 ; 18.7)		
		Minimum   Maximum	3.4   104.2	4.5   52.1		
<b>SUVpeak</b>		N	28	42		
		Moyenne ± Ecart-type	13.8 ± 16.0	8.2 ± 6.7		0.001
		Médiane (IQR)	7.5 (4.0 ; 17.6)	6.0 (3.4 ; 10.8)		
		Minimum   Maximum	2.2   77.4	1.7   28.5		
<b>Ratio_SUVmax_hypophyse</b>		N	28	42		
		Moyenne ± Ecart-type	1.9 ± 2.6	0.9 ± 0.7		
		Médiane (Q1;Q3)	0.8 (0.5 ; 2.5)	0.8 (0.5 ; 1.0)		<0.001
		Minimum   Maximum	0.1   12.0	0.1   3.8		
<b>Ratio_SUVmax_foie</b>		N	28	42		
		Moyenne ± Ecart-type	1.7 ± 1.7	1.2 ± 0.9		
		Médiane (Q1;Q3)	1.1 (0.6 ; 2.1)	0.9 (0.6 ; 1.4)	Test : Wilcoxon	0.28
		Minimum   Maximum	0.2   6.9	0.3   5.0		
<b>Ratio_SUVmax_rate</b>		N	28	42		
		Moyenne ± Ecart-type	0.6 ± 0.6	0.4 ± 0.3		
		Médiane (Q1;Q3)	0.4 (0.2 ; 0.7)	0.3 (0.2 ; 0.5)	Test : Wilcoxon	0.29
		Minimum   Maximum	0.1   2.4	0.1   1.6		

<b>Ratio_SUVpeak_hypophyse</b>	N	28	42	
	Moyenne ± Ecart-type	2.2 ± 2.2	1.6 ± 1.4	
	Médiane (Q1;Q3)	1.2 (0.7 ; 3.0)	0.9 (0.6 ; 2.0)	0.94
	Minimum   Maximum	0.3   7.7	0.2   6.0	
<b>Ratio_SUVpeak_foie</b>	N	28	42	
	Moyenne ± Ecart-type	1.6 ± 1.6	1.0 ± 0.9	
	Médiane (Q1;Q3)	0.9 (0.5 ; 2.1)	0.8 (0.4 ; 1.3)	Test : Wilcoxon 0.31
	Minimum   Maximum	0.2   6.8	0.2   4.2	
<b>Ratio_SUVpeak_rate</b>	N	28	42	
	Moyenne ± Ecart-type	0.4 ± 0.4	0.3 ± 0.2	
	Médiane (Q1;Q3)	0.2 (0.1 ; 0.6)	0.2 (0.1 ; 0.3)	0.007
	Minimum   Maximum	0.1   1.9	0.0   1.0	

Tableau 11 – Fixation des méningiomes en fonction du caractère initial ou récidivant

### **III. Comparaison entre méningiomes et leurs diagnostics différentiels**

Parmi les 38 patients, nous avons donc un diagnostic final retenu de méningiome pour 29 d'entre eux (70 lésions au total).

Les 9 autres diagnostics retenus ont été (pour 10 lésions au total) :

- Un lymphome non hodgkinien à petites cellules B (prouvé histologiquement).
- Un glioblastome (prouvé histologiquement).
- Une métastase d'un adénocarcinome pulmonaire (prouvée histologiquement).
- Une métastase d'un adénocarcinome de prostate.
- Deux métastases d'un cancer du sein (chez deux patientes différentes).
- Une lésion inflammatoire de sclérose en plaques.
- Des remaniements post-radiothérapie.
- Une pachyméningite avec épaissement de la voûte crânienne sans étiologie retrouvée.

Si nous nous intéressons uniquement à l'analyse des TEP dont l'indication était la caractérisation d'une lésion de nature inconnue (28 lésions, dont 18 méningiomateuses), la médiane de SUVmax des lésions méningiomateuses était de 13,8 (9,2 ; 24,1), contre 3,3 (2,3 ; 3,8) pour les autres. La **différence de fixation** entre les méningiomes et leurs diagnostics différentiels était **significative** pour **l'ensemble des paramètres de fixation étudiés** ( $p < 0,001$  pour tous).

Variable			Diagnostic retenu		Comparaison des groupes	
Nom	Unité	Modalités	Diagnostic différentiel N=10	Méningiome N=18	Test	p-value
<b>SUVmax</b>		N	10	18		
		Moyenne ± Ecart-type	3.3 ± 1.6	27.4 ± 28.3		
		Médiane (IQR)	3.3 (2.3 ; 3.8)	15.5 (8.8 ; 32.1)	Test : Student	<b>&lt;0.001</b>
		Minimum   Maximum	1.0   6.5	3.7   100.6		
<b>SUVpeak</b>		N	10	18		
		Moyenne ± Ecart-type	1.9 ± 1.2	15.3 ± 18.5		
		Médiane (IQR)	1.9 (1.3 ; 2.0)	7.6 (4.2 ; 18.1)	Test : Student	<b>&lt;0.001</b>
		Minimum   Maximum	0.6   4.5	2.7   77.4		
<b>Ratio_SUVmax_hypophyse</b>		N	10	18		
		Moyenne ± Ecart-type	0.2 ± 0.2	2.5 ± 3.0		
		Médiane (Q1;Q3)	0.2 (0.1 ; 0.3)	1.1 (0.8 ; 2.7)	Test : Wilcoxon	<b>&lt;0.001</b>
		Minimum   Maximum	0.1   0.7	0.2   12.0		
<b>Ratio_SUVmax_foie</b>		N	10	18		
		Moyenne ± Ecart-type	0.2 ± 0.1	1.8 ± 1.6		
		Médiane (Q1;Q3)	0.2 (0.2 ; 0.2)	1.1 (0.7 ; 2.4)	Test : Wilcoxon	<b>&lt;0.001</b>
		Minimum   Maximum	0.1   0.3	0.3   5.7		
<b>Ratio_SUVmax_rate</b>		N	10	18		
		Moyenne ± Ecart-type	0.1 ± 0.0	0.6 ± 0.5		
		Médiane (Q1;Q3)	0.1 (0.1 ; 0.1)	0.4 (0.2 ; 0.8)	Test : Wilcoxon	<b>&lt;0.001</b>
		Minimum   Maximum	0.0   0.1	0.1   1.7		

<b>Ratio_SUVpeak_hypophyse</b>	N	10	18		
	Moyenne ± Ecart-type	0.4 ± 0.3	2.8 ± 2.4		
	Médiane (Q1;Q3)	0.3 (0.1 ; 0.4)	1.9 (1.0 ; 4.1)	Test :	<b>0.001</b>
	Minimum   Maximum	0.1   1.1	0.4   7.7	Wilcoxon	
<b>Ratio_SUVpeak_foie</b>	N	10	18		
	Moyenne ± Ecart-type	0.2 ± 0.1	1.7 ± 1.8		
	Médiane (Q1;Q3)	0.2 (0.1 ; 0.2)	0.9 (0.5 ; 2.4)	Test :	<b>&lt;0.001</b>
	Minimum   Maximum	0.1   0.4	0.3   6.8	Wilcoxon	
<b>Ratio_SUVpeak_rate</b>	N	10	18		
	Moyenne ± Ecart-type	0.1 ± 0.0	0.4 ± 0.5		
	Médiane (Q1;Q3)	0.1 (0.0 ; 0.1)	0.3 (0.1 ; 0.6)	Test :	<b>&lt;0.001</b>
	Minimum   Maximum	0.0   0.1	0.1   1.9	Wilcoxon	

*Tableau 12 – Comparaison de la fixation des lésions méningiomateuses et des diagnostics différentiels, pour les TEP dont l'indication était une caractérisation de lésion*

Si nous prenons en compte l'ensemble des TEP incluses dans cette étude afin d'augmenter l'effectif (38 patients et 80 lésions, dont 70 lésions méningiomateuses), la médiane de SUVmax des lésions méningiomateuses était de 13,8 (9,2 ; 24,1), contre 3,5 (2,3 ; 4,1) pour les autres.

La **différence de fixation** entre les méningiomes et leurs diagnostics différentiels était également **significative** pour **l'ensemble des paramètres de fixation étudiés** ( $p < 0,001$  pour tous).

Variable			Diagnostic retenu		Comparaison des groupes	
Nom	Unité	Modalités	Diagnostic différentiel N=10	Méningiome N=70	Test	p-value
<b>SUVmax</b>		N	10	70		
		Moyenne ± Ecart-type	3.7 ± 1.9	20.0 ± 20.1	Test : Student	<0.001
		Médiane (IQR)	3.5 (2.3 ; 4.1)	13.8 (9.2 ; 24.1)		
		Minimum   Maximum	1.0   6.8	3.4   104.2		
<b>SUVpeak</b>		N	10	70		
		Moyenne ± Ecart-type	2.1 ± 1.2	10.4 ± 11.6	Test : Student	<0.001
		Médiane (IQR)	2.0 (1.3 ; 2.8)	6.6 (3.6 ; 13.2)		
		Minimum   Maximum	0.6   4.5	1.7   77.4		
<b>Ratio_SUVmax_hypophyse</b>		N	10	70		
		Moyenne ± Ecart-type	0.2 ± 0.2	1.3 ± 1.8		
		Médiane (Q1;Q3)	0.2 (0.1 ; 0.3)	0.8 (0.5 ; 1.2)	Test : Wilcoxon	<0.001
		Minimum   Maximum	0.1   0.7	0.1   12.0		
<b>Ratio_SUVmax_foie</b>		N	10	70		
		Moyenne ± Ecart-type	0.2 ± 0.1	1.4 ± 1.3		
		Médiane (Q1;Q3)	0.2 (0.2 ; 0.2)	0.9 (0.6 ; 1.6)	Test : Wilcoxon	<0.001
		Minimum   Maximum	0.1   0.3	0.2   6.9		
<b>Ratio_SUVmax_rate</b>		N	10	70		
		Moyenne ± Ecart-type	0.1 ± 0.0	0.5 ± 0.4		
		Médiane (Q1;Q3)	0.1 (0.1 ; 0.1)	0.3 (0.2 ; 0.6)	Test : Wilcoxon	<0.001
		Minimum   Maximum	0.0   0.1	0.1   2.4		
<b>Ratio_SUVpeak_hypophyse</b>		N	10	70		
		Moyenne ± Ecart-type	0.4 ± 0.3	1.8 ± 1.8		
		Médiane (Q1;Q3)	0.3 (0.1 ; 0.4)	1.0 (0.7 ; 2.3)	Test : Wilcoxon	<0.001
		Minimum   Maximum	0.1   1.1	0.2   7.7		
<b>Ratio_SUVpeak_foie</b>		N	10	70		
		Moyenne ± Ecart-type	0.2 ± 0.1	1.2 ± 1.2		
		Médiane (Q1;Q3)	0.2 (0.1 ; 0.3)	0.8 (0.4 ; 1.6)	Test : Wilcoxon	<0.001
		Minimum   Maximum	0.1   0.4	0.2   6.8		



<b>Ratio_SUVpeak_rate</b>	N	10	70		
	Moyenne ± Ecart-type	0.1 ± 0.0	0.3 ± 0.3		
	Médiane (Q1;Q3)	0.1 (0.0 ; 0.1)	0.2 (0.1 ; 0.4)	Test : Wilcoxon	<b>&lt;0.001</b>
	Minimum   Maximum	0.0   0.1	0.0   1.9		

Tableau 13 – Comparaison de la fixation des lésions méningiomateuses et des diagnostics différentiels, pour l'ensemble des lésions

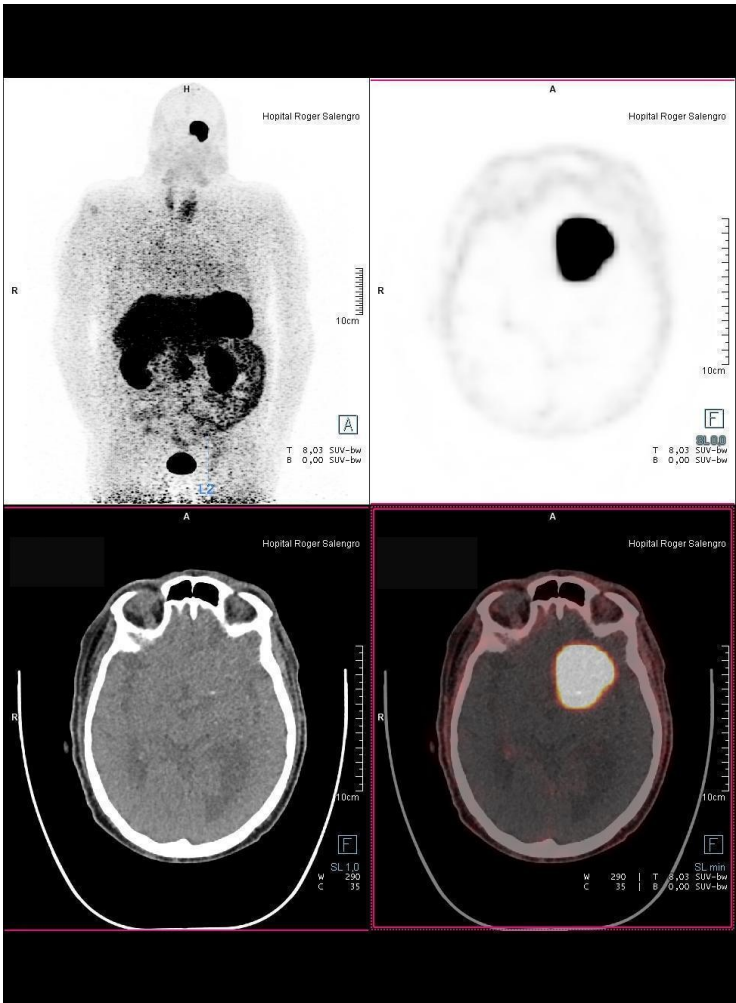
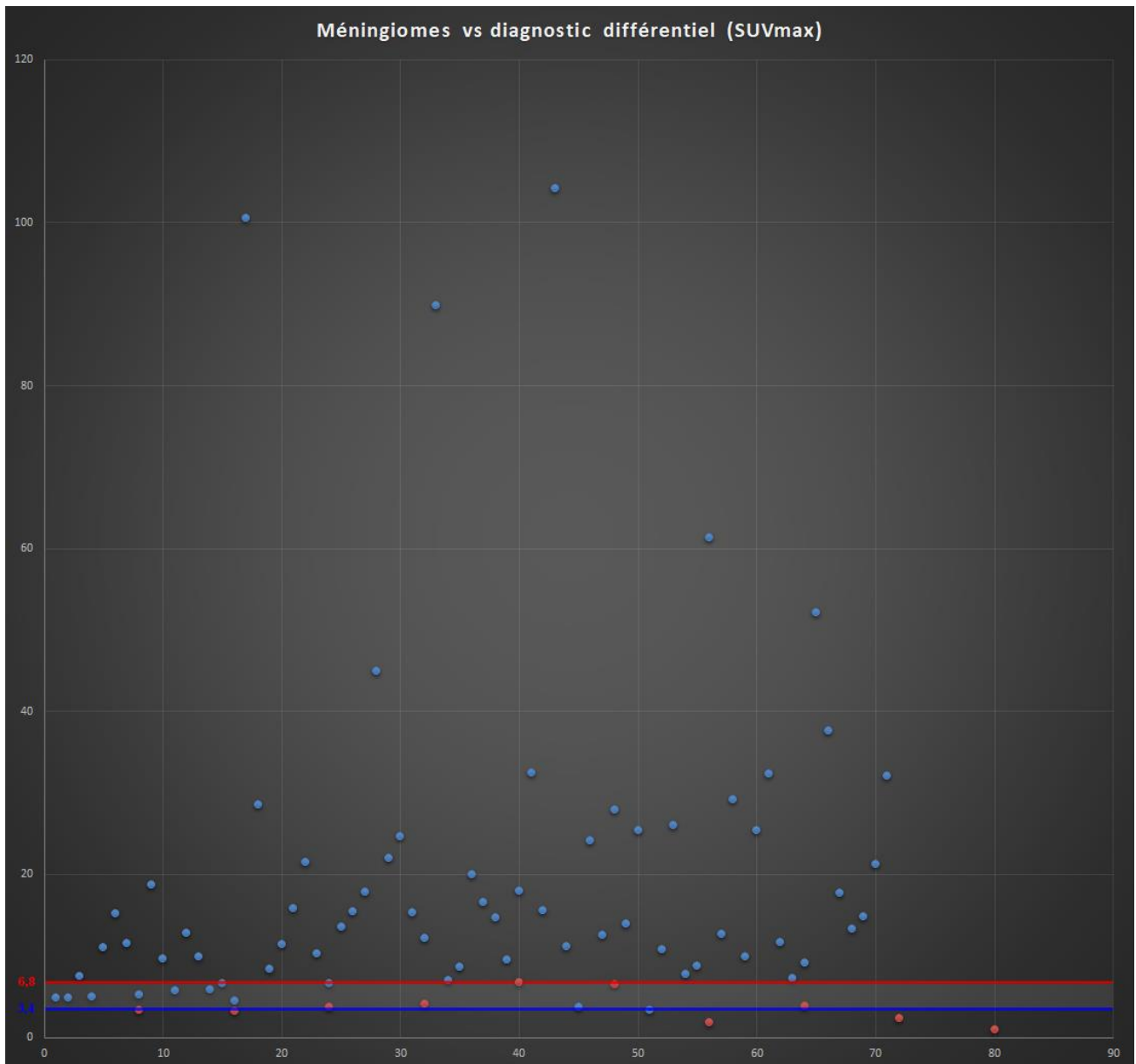


Figure 17 - TEP DOTATOC réalisée pour caractérisation d'une lésion cérébrale chez un patient aux antécédents d'adénocarcinome pulmonaire, montrant une fixation intense de la lésion confirmant le diagnostic de méningiome

Ci-dessous, un diagramme en nuage de points représentant la fixation (SUVmax, en ordonnées) des lésions méningiomateuses (en bleu), et celle des diagnostics différentiels (en rouge).



*Figure 18 - Fixation en SUVmax (ordonnées) des lésions méningiomateuses (en bleu), et des diagnostics différentiels (en rouge)*

Nous constatons que la fixation des méningiomes et de leurs diagnostics différentiels est assez différente. Cependant, il existe dans notre étude une “zone grise” entre **3,4** (SUVmax le plus faible d’un méningiome) et **6,8** (SUVmax le plus élevé d’un diagnostic différentiel).

En effet, certains méningiomes présentent des faibles fixations, notamment :

- La fixation minimale d'un méningiome était retrouvée chez un patient de 40 ans (SUVmax 3,4, SUVpeak 2,2) : c'était un méningiome en plaque de la région clinoiïdienne.
- Deux patientes présentaient des lésions à faible fixation (SUVmax 5,7 et 5,9) : les lésions étaient de grade III et péri-centimétriques.
- Pour une patiente (SUVmax 6,6) : la lésion était de grade III et en plaque.
- Une patiente présentait deux lésions sous-cutanées faiblement fixantes (SUVmax 4,9 et 5,0) : elles étaient récidivantes, et l'une était péri-centimétrique.
- Pour une patiente (SUVmax 3,7) : la lésion avait pour seule particularité d'être calcifiée.

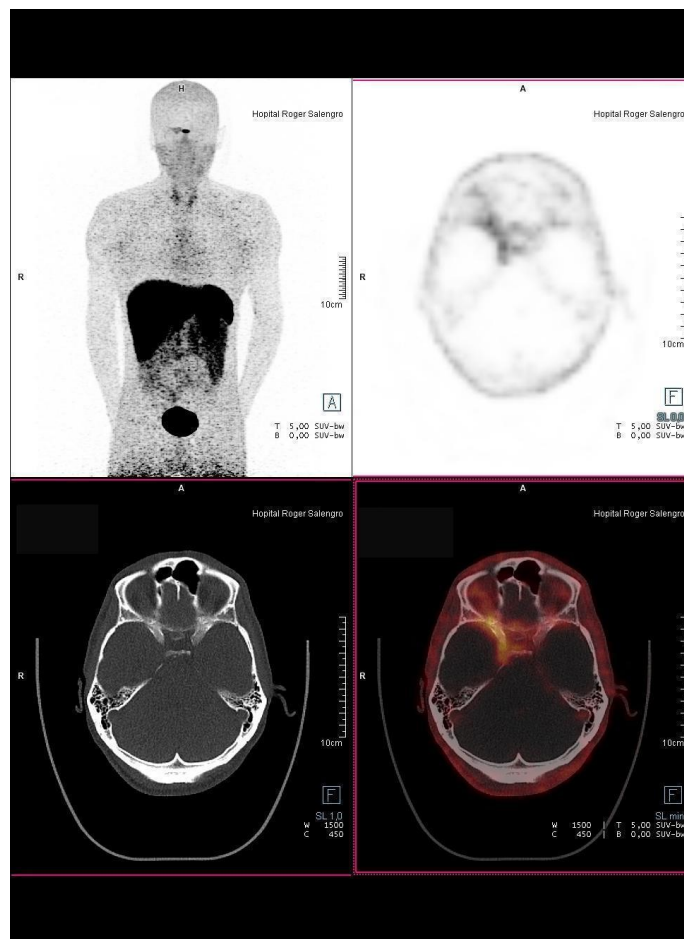


Figure 19 – TEP DOTATOC d'un méningiome en plaque, présentant une faible fixation

La fixation maximale pour un diagnostic différentiel était retrouvée chez une patiente présentant un glioblastome (SUVmax 6,8), mais la fixation était hétérogène, en cocarde.

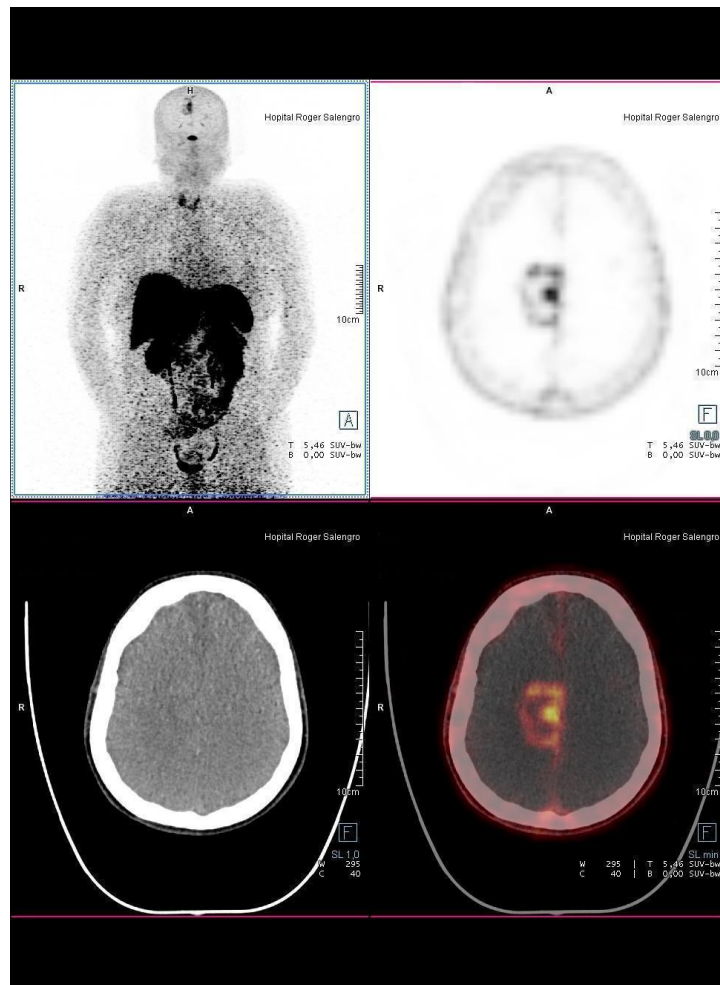


Figure 20 – TEP DOTATOC d'un glioblastome, présentant une faible fixation, en cocarde

La lésion s'étant avérée être une métastase d'un adénocarcinome pulmonaire fixait peu (SUVmax 4,1 ; SUVpeak 2,8), et présentait également une photopénie centrale, en raison de son caractère nécrotique, allant également plutôt dans le sens d'un diagnostic différentiel.

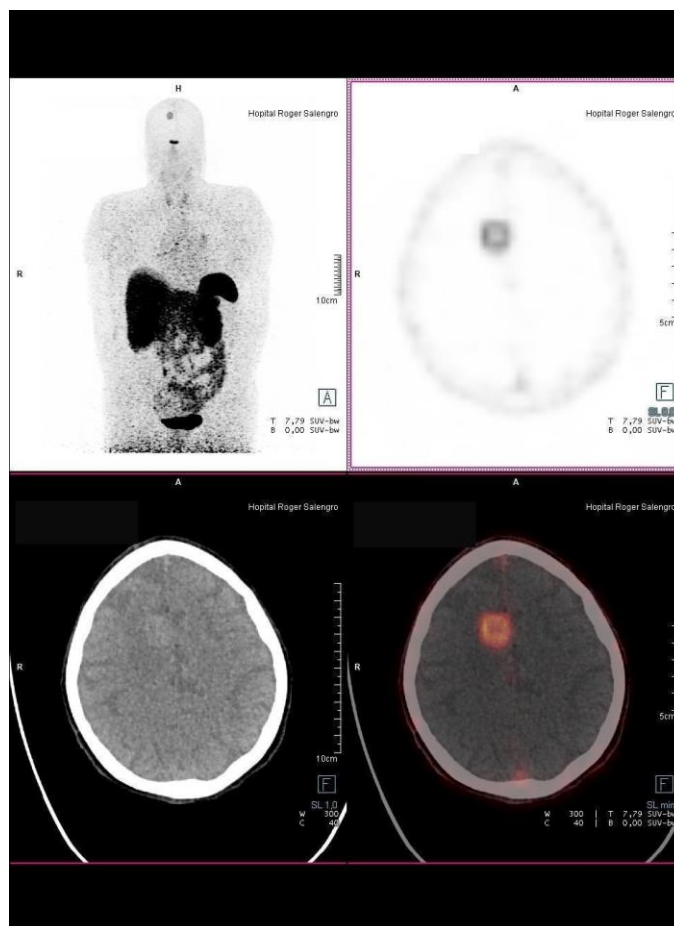


Figure 21 – TEP DOTATOC d'une métastase d'un adénocarcinome pulmonaire

Concernant le SUVmax, 13 lésions sur les 80 étaient comprises dans cette « zone grise » entre 3,4 et 6,8.

Pour le SUVpeak, la valeur minimale de fixation d'un méningiome était de 1,7 ; et la valeur maximale d'un diagnostic différentiel de 4,5. 32 lésions présentaient alors une fixation comprise entre ces deux seuils.

## **IV. Autres résultats**

### **1. Fixation en TEP FDG**

Une TEP FDG était disponible pour 7 des 38 patients (16 lésions au total).

Nous disposions de ces données pour 6 patients présentant un méningiome, et pour le patient présentant une métastase d'un cancer de prostate.

Parmi les 6 patients pris en charge pour un méningiome, 2 présentaient des lésions ne fixant pas en TEP FDG (4 lésions au total).

La lésion du patient présentant une métastase de cancer de prostate fixait peu en DOTATOC, et fixait modérément le FDG de façon hétérogène (SUVmax 11,9 ; SUVpeak 8,4), de façon similaire à ses autres métastases osseuses disséminées, allant dans le sens du diagnostic d'adénocarcinome prostatique relativement peu différencié avec dissémination osseuse, dont crânienne.

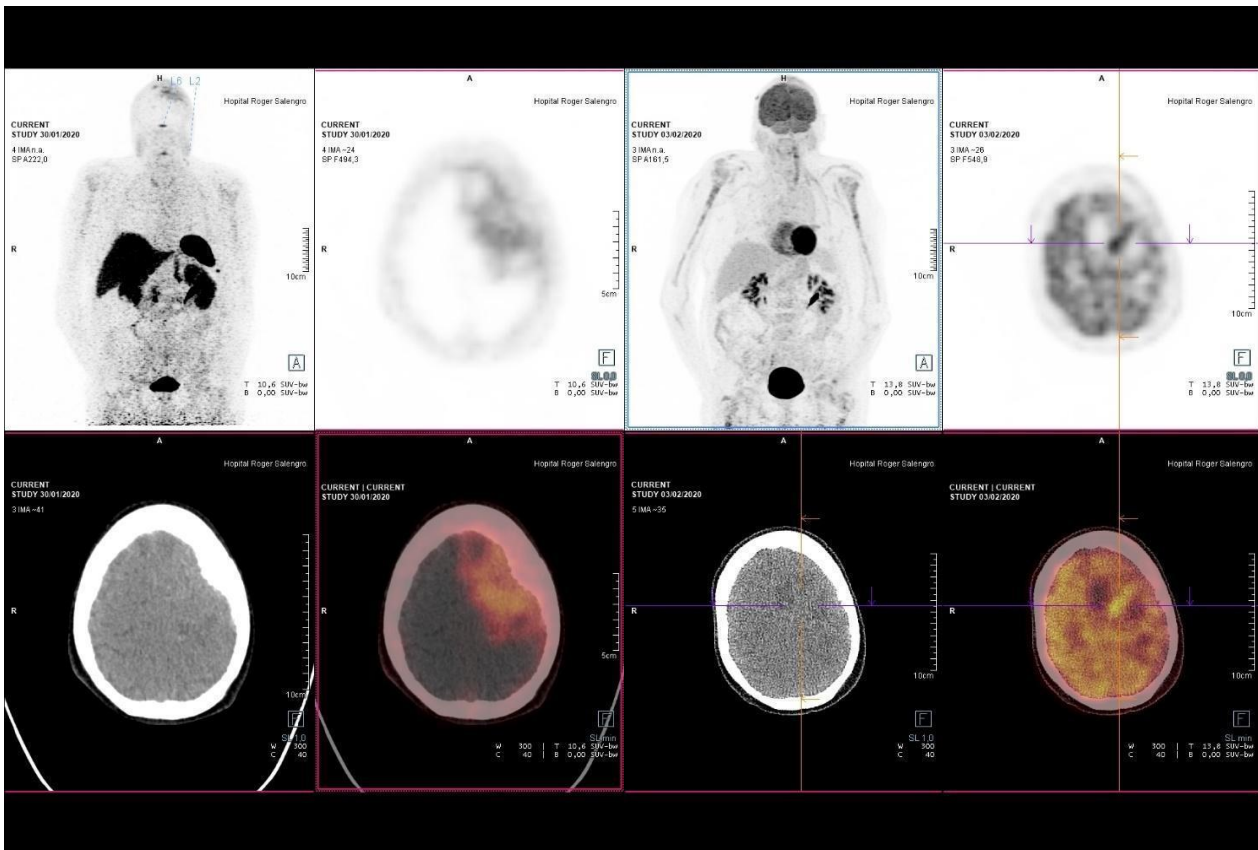
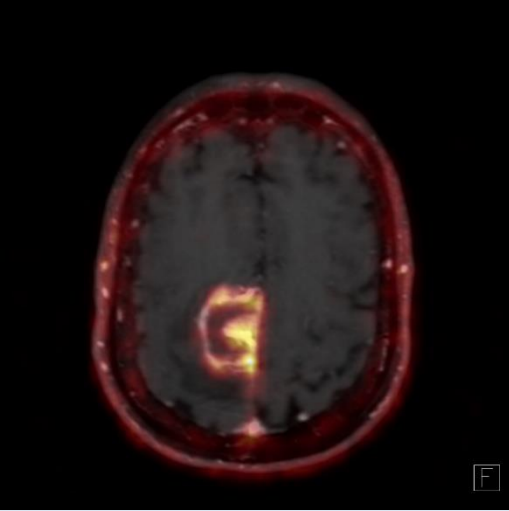
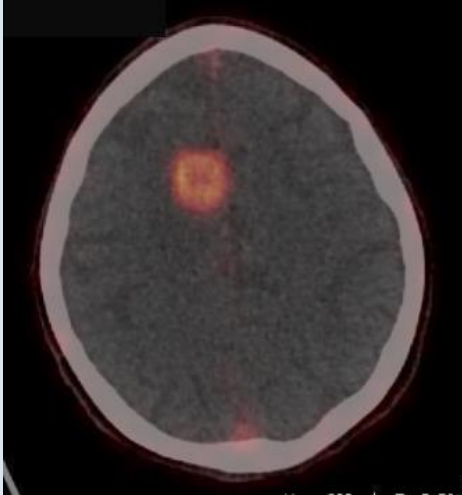


Figure 22 – Métastase ostéoméningée d'un patient aux antécédents d'adénocarcinome de la prostate, TEP DOTATOC à gauche ; TEP FDG à droite

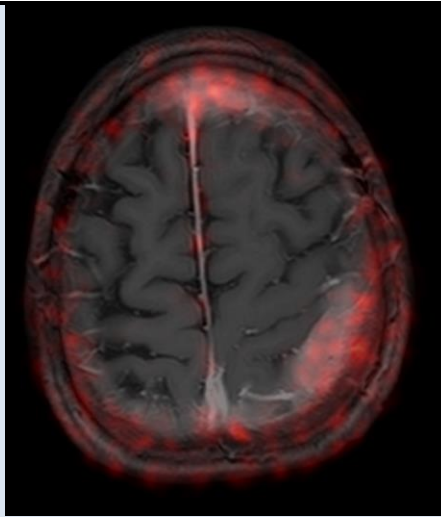
## **2. Impact sur la prise en charge grâce à la TEP DOTATOC**

Des données pertinentes non connues avant l'examen ont pu être obtenues grâce à la TEP pour 15 des 38 patients (**39,5 %**), avec un impact sur la prise en charge :

Indication de la TEP	Résultats de la TEP	Conséquences
<p>Bilan pré-traitement d'un probable méningiome chez une patiente de 52 ans</p>	 <p>Faible fixation (SUVmax 6,8, en cocarde), peu en faveur d'un méningiome</p>	<p><u>Biopsie cérébrale</u> → découverte d'un <b>glioblastome</b></p>
<p>Caractérisation de lésion chez une patiente de 65 ans aux antécédents d'adénocarcinome pulmonaire</p>	 <p>Faible fixation (SUVmax 4,1), avec hypofixation centrale, peu en faveur d'un méningiome</p>	<p><u>Chirurgie</u> → découverte d'une <b>métastase d'adénocarcinome pulmonaire</b></p>



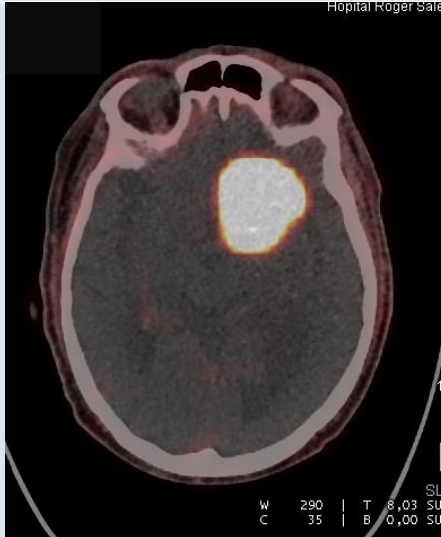
Caractérisation de lésions d'allure méningiomateuse chez une patiente de 64 ans aux antécédents de cancer du sein



Faible fixation (SUVmax 3,3 et 3,2), peu en faveur d'un méningiome

Chirurgie : découverte d'un **lymphome non hodgkinien à petites cellules B** → traitement par chimiothérapie

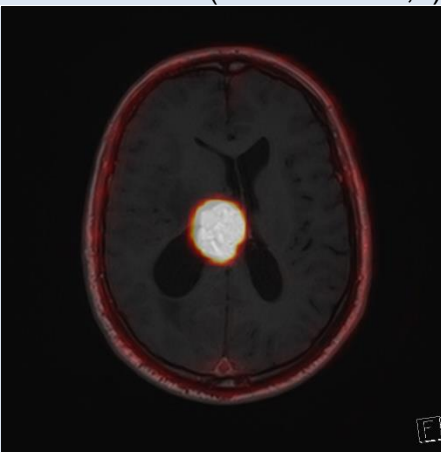
Caractérisation de lésion chez un patient de 66 ans aux antécédents d'adénocarcinome pulmonaire



Forte fixation (SUVmax 100,6)

Abstention thérapeutique devant la confirmation du caractère **méningiomateux**

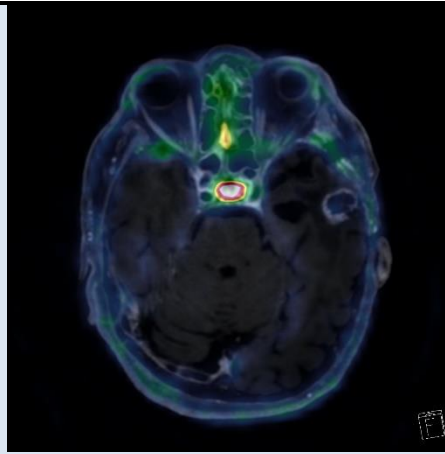
Caractérisation d'une lésion cérébrale chez un patient de 62 ans aux antécédents de carcinome rénal



Forte fixation (SUVmax 22,0)

Infirmation du caractère secondaire de la lésion → traitement par gamma-knife

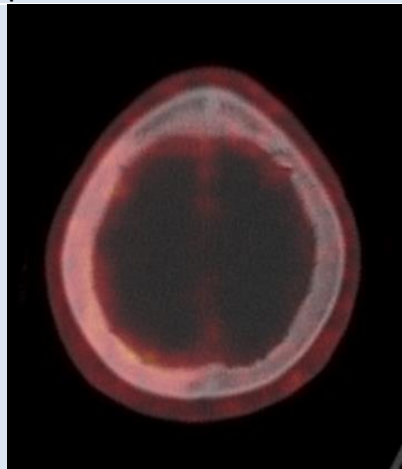
Diagnostic différentiel entre récurrence méningiomateuse et remaniements post-radiothérapie chez un patient de 72 ans



Absence de fixation significative, peu en faveur d'une récurrence

Maintien de la surveillance devant l'absence de fixation significative évoquant des **remaniements post-thérapeutiques**

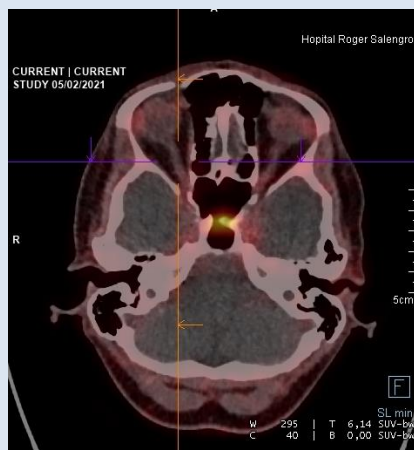
Caractérisation d'un épaissement dural chez une patiente de 60 ans



Absence de fixation significative, peu en faveur d'un méningiome

Evitement d'une chirurgie ou radiothérapie, **poursuite du bilan étiologique**

Caractérisation d'un épaissement avec prise de contraste de la gaine du nerf optique chez une patiente de 51 ans



Absence de fixation, peu en faveur d'un méningiome

Evitement d'un traitement non adapté, découverte à postériori d'une **SEP** expliquant la lésion

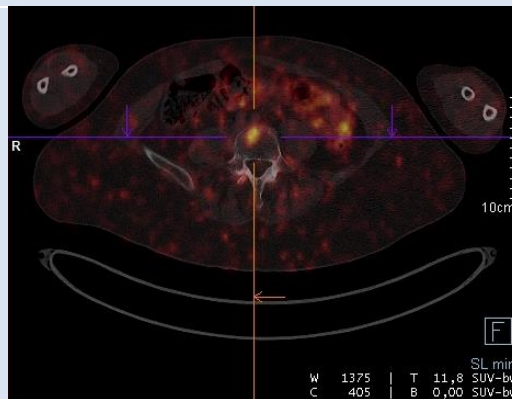
Bilan pré-thérapeutique  
de méningiomes chez 4  
patients



Découverte de  
**nouveaux foyers  
méningiomateux** :  
adaptation du traitement  
par radiothérapie

Zones hyperfixantes non décrites  
en IRM

Bilan pré-thérapeutique  
d'un méningiome de  
grade III chez une  
patiente de 56 ans



Découverte d'une  
**métastase osseuse de  
L5** confirmée  
histologiquement →  
introduction d'un  
traitement systémique  
par bevacizumab (+  
découverte de  
métastases hépatiques)

Fixation suspecte de L5

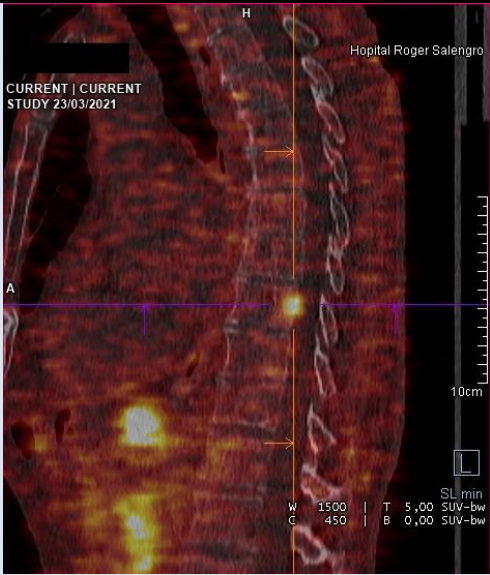

<p>Bilan pré-thérapeutique d'un méningiome de grade II chez un patient de 70 ans</p>	 <p>Fixation suspecte de T10 avec effet de masse sur le cordon médullaire</p>	<p>Découverte d'une <b>métastase osseuse menaçante de T10</b> ayant pu bénéficier d'une <u>radiothérapie</u></p>
<p>Bilan d'une méningiomatose chez une patiente de 50 ans</p>	 <p>Fixation du canal médullaire en regard de T9</p>	<p>Découverte d'une <b>lésion suspecte du canal médullaire en regard de T9</b>, <u>arrêt du traitement hormonal</u> responsable de la méningiomatose</p>

Tableau 11 – Patients ayant bénéficié d'un impact sur la prise en charge grâce à la TEP

DOTATOC

# DISCUSSION

## **I. Caractérisation des méningiomes en TEP DOTATOC**

Cette étude est à notre connaissance une des premières s'intéressant à la fixation des méningiomes en TEP DOTATOC en fonction de certains critères morphologiques ou cliniques.

Elle retrouve une corrélation significative entre la fixation élevée en TEP et l'**atteinte trans-osseuse** de la lésion, ainsi qu'entre la fixation basse et le caractère **récidivant** de la lésion. Une corrélation significative est également retrouvée entre la fixation élevée et le **nombre de lésions** chez un même patient.

### **1. Population**

Il y avait dans notre étude **38 patients**, avec **29 patients porteurs de méningiomes**, dont 16 femmes pour 13 hommes. Cette répartition est en accord avec les données de la littérature donnant une prédominance féminine concernant les méningiomes (2).

L'âge moyen était de 58,1 pour l'ensemble des patients et de **56,9 ans** pour les patients pris en charge pour un méningiome, ce qui est également proche des données la littérature qui donnent un âge moyen au diagnostic de 52 ans (2).

Les patients présentaient 2,1 lésions en moyenne, et **2,4 lésions en moyenne** pour les patients pris en charge pour méningiome, en accord avec la possible multiplicité des lésions évoquées dans la littérature.

### **2. Caractère trans-osseux**

Notre étude comptait 46 lésions méningiomateuses présentant un caractère trans-osseux en TEP DOTATOC, contre 24 sans atteinte osseuse.

**La fixation était significativement plus élevée pour les lésions trans-osseuses**

concernant le ratio SUVmax lésion/SUVmax foie, le ratio SUVmax lésion/SUVmax rate et le ratio SUVpeak lésion/SUVpeak rate.

La corrélation était à la limite de la significativité pour le SUVmax, le SUVpeak et le ratio SUVpeak lésion/SUVpeak foie.

Ces résultats vont dans le sens de l'étude de *Sommerauer* et al. de 2016 portant sur 64 méningiomes chez 23 patients, qui retrouvait également une fixation significativement plus importante des méningiomes trans-osseux (99).

Il est à noter que le nombre de méningiomes avec une atteinte trans-osseuse est nettement plus élevé dans notre étude que pour l'ensemble des méningiomes, ceci s'expliquant probablement par deux éléments. Le premier est un biais de sélection, en effet certaines lésions sont plus difficilement caractérisables en imagerie morphologique, et leur délimitation précise avant chirurgie ou radiothérapie, notamment l'étude de leur caractère trans-osseux n'est pas évidente, c'est pourquoi les patients porteurs de ces lésions avaient donc plus de chance de bénéficier d'une TEP DOTATOC. De plus, la TEP étant plus sensible que les autres modalités d'imagerie pour détecter une atteinte osseuse minime, le nombre de ces lésions est alors augmenté.

Cette proportion importante de méningiomes avec un caractère trans-osseux est cependant en accord avec les résultats de l'étude de *Kunz* et al., portant sur 82 patients, dont 67 présentaient des méningiomes avec atteinte osseuse en TEP DOTATOC, avec une excellente corrélation anatomopathologique post-opératoire (90), évoquant une **probable sous-estimation** de la proportion de méningiomes présentant un caractère trans-osseux.

### **3. Caractère initial versus récidivant**

Notre étude comptait 42 lésions méningiomateuses récidivantes pour 28 initiales.

La **fixation était significativement moins élevée pour les lésions récidivantes**, concernant le SUVpeak, le ratio SUVmax lésion/SUVmax hypophyse, et le ratio SUVpeak lésion/SUVpeak rate, avec une corrélation à la limite de la significativité pour le SUVmax. La seule autre étude s'étant intéressée à cette caractéristique ne retrouvait pas de différence significative entre ces deux groupes (86) ; dans cette étude, 9 patients sur les 21 présentaient des lésions récidivantes (43 %).

#### **4. Nombre de lésions**

Notre étude montrait une **corrélation positive significative entre l'intensité de fixation et le nombre de lésions** d'un même patient, pour la quasi-totalité des paramètres de fixation étudiés.

Même si à notre connaissance aucune donnée n'existe pour le moment en ce sens, ceci pourrait éventuellement s'expliquer par le fait que les patients présentant une méningiome soient porteurs de lésions plus différenciées (mais peut-être de façon indépendante du grade, aucune corrélation significative avec le grade OMS n'étant retrouvée dans l'étude), avec une plus grande expression des récepteurs de la somatostatine.

#### **5. Grade anatomopathologique**

Tout comme Rachinger et al. en 2015, notre étude ne retrouve **pas de corrélation significative entre la fixation en TEP et le grade anatomopathologique OMS** des méningiomes (86).

Néanmoins, dans ce travail l'absence de différence significative entre les groupes pourrait être due à un manque de puissance.

En effet la différence de médianes de SUVmax selon les différents grades (**19.0** [12.5 ; 25.4] pour le grade I, **15.4** [11.5 ; 20.6] pour le grade II, et **9.6** [5.9 ; 11.0] pour le grade III), combiné à la faible proportion de lésion de grade 1 (seulement 6 sur les 43 dont le grade était connu), pourrait évoquer une plus forte fixation des méningiomes de bas grade.

Une seule étude à ce jour a retrouvé un SUV significativement inférieur pour les méningiomes de grade III par rapport aux méningiomes de grade I et II (113), portant sur 20 patients.

Cependant, le grade OMS n'est pas le seul facteur pronostique des méningiomes. Ainsi, Sommerauer et al. ont retrouvé en 2016 une corrélation significative entre la croissance tumorale (facteur retrouvé comme indépendant du grade tumoral dans leur étude) et la fixation en DOTATOC pour les méningiomes de grade I et II.

Ceci amène à penser que d'autres critères pourraient être complémentaires au grade OMS afin d'évaluer efficacement l'agressivité d'une lésion méningiomateuse.

De façon plus étonnante, alors que les méningiomes de grade III semblent présenter une tendance à la plus faible fixation (même si la corrélation n'est pas significative), l'étude de Pelak et al. retrouvait un SUVmean élevé comme marqueur de faible survie globale.

L'étude ne portait cependant que sur 13 patients (100).

Il est à noter que notre étude comportait une proportion importante de méningiomes de grade II et III (respectivement 56 % et 30 % des lésions méningiomateuses dont nous disposions du diagnostic anatomopathologique). Ceci s'explique également par un biais de sélection, en raison de la plus grande susceptibilité des cliniciens à demander un bilan plus exhaustif incluant une TEP DOTATOC pour les lésions plus agressives, de plus haut grade, ceci afin de caractériser au mieux la lésion puis de réaliser le traitement le plus adapté possible, pour ces méningiomes à plus haut risque de récurrence.



## **6. Autres**

### **1. Caractère calcifié**

Aucune corrélation significative n'était retrouvée entre la fixation des lésions (aussi bien pour les SUV que pour les ratios) et leur caractère calcifié ou non.

Il est à noter que le nombre de lésions calcifiées dans notre étude était relativement faible, représentant 16 lésions sur les 70 (23%).

De plus, un des méningiomes présentant une faible fixation en TEP DOTATOC présentait un caractère calcifié. Il est cependant impossible d'en tirer des conclusions dans cette étude.

### **2. Atteinte des parties molles extra-cérébrales**

Le nombre de lésions intéressant des parties molles extra-cérébrales était malheureusement trop faible (7) pour une analyse statistique fiable.

Elles semblaient néanmoins présenter une fixation relativement similaire aux autres méningiomes, à ceci près qu'aucune ne présentait de fixation très élevée (le SUVmax maximum d'une lésion des parties molles était de 27,9, contre 104,2 pour les autres lésions). Le manque de données empêche cependant de donner des conclusions fiables à ce sujet.

### **3. Fixation en TEP FDG**

Une TEP FDG n'était disponible pour 7 des 38 patients, pour 16 lésions au total.

Parmi ces patients, 6 présentaient un méningiome, et un autre une métastase d'un cancer de prostate.

Plusieurs études rapportent une fixation significativement plus élevée en TEP FDG pour les méningiomes de grade II et III par rapport au grade I, cependant le grade anatomopathologique n'était disponible que pour 4 de ces 6 patients : un grade I, un grade II et deux grades III (dont un patient qui ne présentait pas de fixation significative en TEP FDG).

Deux patients porteurs de méningiomes présentaient des lésions ne fixant pas en TEP FDG, représentant 4 lésions au total, mais l'effectif étant trop réduit, aucune corrélation n'a pu être établie entre la fixation en FDG et la fixation en TEP DOTATOC, le grade, ou d'autres paramètres.

## **II. Discrimination entre méningiomes et diagnostics différentiels**

### **1. Diagnostic différentiel via l'intensité de fixation**

Aussi bien en analysant uniquement les TEP DOTATOC dont l'indication était la caractérisation d'une lésion de nature inconnue, qu'en prenant en compte l'ensemble des TEP à notre disposition, **la différence de fixation entre les méningiomes et leurs diagnostics différentiels était significative pour l'ensemble des paramètres de fixation étudiés.**

Ces résultats sont en accord avec l'étude de Klingenstein et al. portant sur 13 patients pris en charge pour des tumeurs des voies optiques (115), les deux case-report de Lapa et al. et Unterrainer et al. sur un patient porteur à la fois un lymphome et d'un méningiome (116), et une patiente porteuse à la fois d'une lésion secondaire de son cancer du sein et un méningiome (117), ainsi qu'avec l'étude indienne plus récente de Purandare et al. de 2020 (118).

Cette dernière portait sur un effectif globalement similaire à notre étude, avec 42 patients, dont 31 dont le diagnostic de méningiome avait été retenu, pour 9 métastases, une pseudo-tumeur inflammatoire et un hémangioblastome. Elle retrouvait également une différence significative de fixation entre les méningiomes et les autres lésions, celle-ci ayant été évaluée par un score visuel (comparaison avec la fixation du foie et de la rate).

Dans notre étude, la plupart des méningiomes présentaient une fixation élevée en TEP DOTATOC (SUVmax médian de **13,8**, moyen de 20,0), et aucun méningiome ne présentait un SUVmax inférieur à **3,4**.

Certaines lésions méningiomateuses présentaient une faible fixation, et parmi celles-ci :

- Deux peuvent s'expliquer par le caractère « **en plaque** » de la lésion. En effet, la faible épaisseur de celle-ci peut entraîner un effet de volume partiel. Celui-ci s'explique par la résolution spatiale limitée de la TEP (de l'ordre de 5 mm) et l'échantillonnage des images dans des voxels, entraînant une baisse artificielle de l'intensité de fixation des lésions de taille inférieure à 2 fois la résolution spatiale (~ 10 mm). De plus, le caractère en plaque, non nodulaire et inhomogène de la lésion diminue également artificiellement son intensité de fixation.
- Trois lésions sont **péri-centimétriques**, s'exposant également à l'effet de volume partiel pour les raisons expliquées ci-dessus.
- Trois lésions sont de **grade III**, or nous savons qu'il existe une tendance à la plus faible fixation des méningiomes de haut grade, d'ailleurs retrouvée de façon significative dans l'étude de Seystahl et al. (113), pouvant contribuer à expliquer ces résultats.
- Deux lésions ont pour seule particularité d'être sous-cutanées (mais **récidivantes**), et une autre d'être calcifiée, sans autre explication retrouvée pour expliquer leur faible fixation.

De la même façon, aucun diagnostic différentiel ne présente un SUVmax supérieur à **6,8**.

De plus, cette lésion (s'étant avérée être un glioblastome), présente une fixation hétérogène, en cocarde, et ceci combiné à la faible fixation oriente plutôt vers son caractère non méningiomateux.

L'ensemble des paramètres de fixation étudiés discriminaient significativement les méningiomes de leurs diagnostics différentiels dans notre travail.

Cependant, les ratios de fixation par rapport à l'hypophyse, le foie ou la rate apparaissaient comme des petites valeurs dans l'ensemble, dont la moyenne était proche de 1, avec une faible dispersion des valeurs. Ceci, combiné à leur caractère moins pratique d'utilisation en routine clinique (engendrant d'autres mesures pour le médecin, associées à un calcul) conduisent à ne pas recommander leur utilisation préférentielle.

Le SUVpeak lui, est facile d'utilisation. Cependant, du fait de ses plus faibles valeurs dans l'ensemble, elles présentaient également une plus faible dispersion, avec un recouvrement important des valeurs entre les méningiomes et leurs diagnostic différentiels. Ainsi, 32 lésions étaient dans la « zone grise » comprise entre 1,7 (fixation la plus basse d'un méningiome) et 4,5 (fixation la plus élevée d'un diagnostic différentiel).

Le SUVmax quant à lui, faisait état d'une plus grande dispersion des valeurs de fixation entre les lésions. En effet, seules 13 lésions parmi les 80 étaient comprises entre les seuils de **3,4** (fixation la plus basse d'un méningiome) et **6,8** (fixation la plus élevée d'un diagnostic différentiel). De plus, nous avons vu que la quasi-totalité de ces fixations intermédiaires pouvaient s'expliquer par certains paramètres, à prendre en compte dans l'interprétation (la **taille** et la **morphologie** de la lésion, son **pattern** de fixation, son **grade**, et son éventuel caractère **récidivant**), ceci aidant à la prise de décision.

Il est important de préciser que parmi les méningiomes faiblement fixants dans notre série de patients, la quasi-totalité venait pour planification de traitement d'un méningiome déjà connu (la plupart présentant des caractéristiques expliquant leur faible fixation comme nous l'avons évoqué plus haut). Ainsi, en ce qui concerne les TEP demandées pour caractérisation de lésion de nature inconnue, seulement une a été retenue comme méningiome tout en présentant un caractère faiblement fixant (lésion calcifiée ; SUVmax 3,4), et cela sous réserve de l'absence de diagnostic anatomopathologique à disposition (traitement par radiothérapie).

Ceci souligne le **pouvoir de discrimination de la TEP DOTATOC** lorsque l'on ne prend en compte que les indications de caractérisation de lésion, ce qui reflète justement la pratique clinique.

Notre effectif insuffisant ne nous permettait certes pas de déterminer un seuil fiable de fixation séparant significativement les deux groupes, mais nous pouvons cependant évoquer un seuil de fixation en SUVmax aux alentours de 7, au-delà duquel une lésion semble présenter une forte probabilité d'être de nature méningiomateuse.

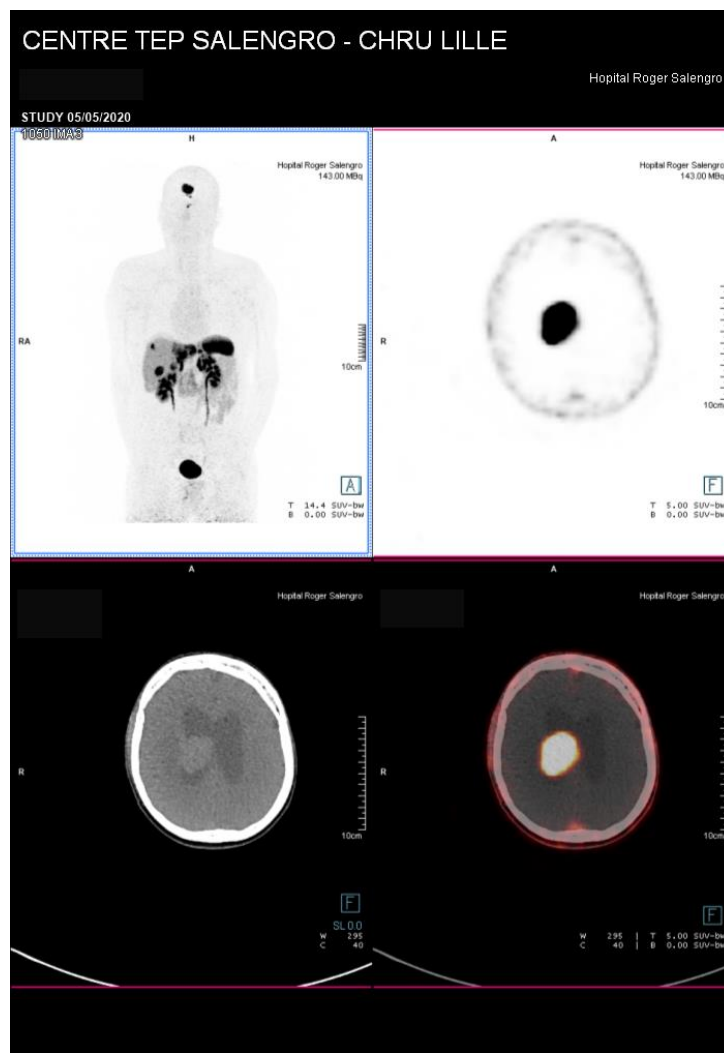
De la même façon, un SUVmax en deçà de 3 semble être un seuil efficace pour remettre en cause la nature méningiomateuse d'une lésion.

## **2. Pièges et limites de la TEP DOTATOC**

Cependant, certains pièges existent. En effet, les méningiomes ne sont pas les seules lésions pouvant fixer intensément le DOTATOC. Les lésions exprimant de nombreux récepteurs à la somatostatine comme les tumeurs neuroendocrines, ainsi que leurs lésions secondaires, peuvent également présenter une fixation intense.

Ci-dessous l'exemple d'un patient de 51 ans ayant bénéficié d'une TEP DOTATOC dans le service, dans le cadre du suivi d'une tumeur neuro-endocrine du pancréas.

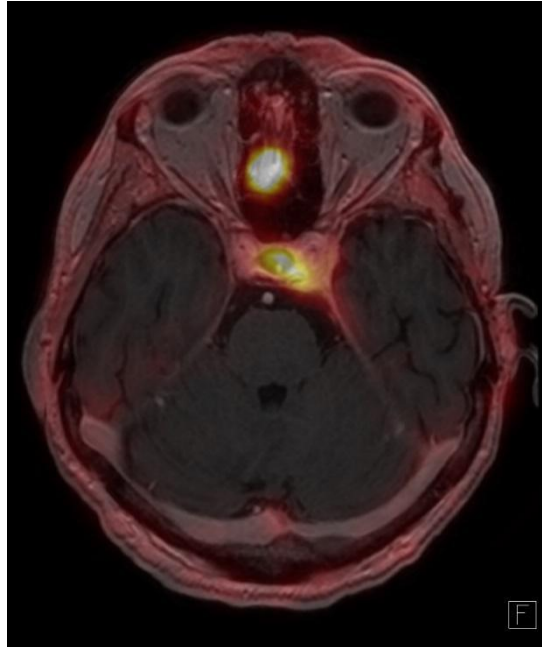
La TEP retrouvait une lésion cérébrale fixant intensément le DOTATOC.



*Figure 23 – Lésion cérébrale métastatique chez un patient suivi pour une tumeur neuro-endocrine du pancréas, présentant une fixation intense en TEP DOTATOC*

Il est alors important de s'enquérir avec précision des antécédents du patient avant l'interprétation, ainsi que de regarder attentivement l'ensemble de l'acquisition afin de ne pas méconnaître une tumeur neuroendocrine de découverte fortuite, notamment gastro-entéro-pancréatique ou bronchique.

Une limite qui peut être rencontrée avec la TEP DOTATOC est la fixation physiologique de l'hypophyse. En effet, celle-ci présente une fixation physiologique intense, pouvant gêner l'interprétation chez un patient présentant une lésion avec une implantation sur la base du crâne, à proximité de la selle turcique.



*Figure 24 – TEP DOTATOC fusionnée à l'IRM chez un patient présentant plusieurs foyers méningiomateux, dont un situé à proximité de la selle turcique, sa fixation se confondant avec celle de l'hypophyse*

### **III. Apports de la TEP DOTATOC**

Ce travail insiste sur certains aspects pour lesquels la TEP DOTATOC peut se montrer particulièrement utile au patient.

#### **1. Caractérisation de lésions**

Dans un premier temps, dans le cas des lésions douteuses en imagerie conventionnelle, elle peut apporter un élément fort en faveur de leur nature méningiomateuse, et même la confirmer, en cas de fixation intense.

Dans le cas contraire, nous avons vu qu'une faible fixation permet de remettre en cause le diagnostic de méningiome, permettant ainsi de s'orienter vers d'autres diagnostics, dont le traitement de certains change radicalement.

En effet dans notre étude, la TEP DOTATOC a permis de confirmer la nature méningiomateuse de multiples lésions, et de remettre en cause le diagnostic d'autres, faisant découvrir non seulement des lésions non malignes et des métastases, mais également un glioblastome et un lymphome.

Cette évaluation peut être utile non seulement pour une lésion initiale découverte (soit fortuitement soit à la suite de certains symptômes), mais également pour faire la part des choses entre des remaniements post-thérapeutiques et des authentiques récives de méningiome, comme l'ont suggéré plusieurs travaux (86, 87).

Ce travail vient apporter de surcroît des éléments en faveur de la plus faible fixation de ces lésions récidivantes, ceci étant à prendre en compte lors de l'interprétation.

## **2. Impact sur la prise en charge de la TEP DOTATOC**

Dans notre travail, la TEP DOTATOC a permis l'obtention d'informations pertinentes non connues avant la réalisation de l'examen chez **39,5 %** des patients (15 patients sur 38).

Outre le fait d'avoir pu infirmer ou confirmer le caractère méningiomateux de certaines lésions et ainsi d'avoir fini par engendrer une modification de la stratégie thérapeutique à adopter (le traitement d'un lymphome, consistant en une chimiothérapie est radicalement différent par exemple), la TEP DOTATOC a permis la découverte de foyers méningiomateux non connus cérébraux chez quatre patients, métastatiques osseux chez deux autres, et du canal médullaire chez une dernière patiente.

Ceci a permis l'adaptation du traitement chez ces patients, avec notamment l'introduction d'un traitement systémique chez l'une d'elle, et la radiothérapie d'une lésion vertébrale menaçante chez un patient déjà connu en dissémination secondaire hépatique.



A noter que parmi les quatre patients s'étant vu découvrir des foyers méningiomateux non décrits en IRM, l'une a bénéficié d'une simple surveillance au vu de la faible évolutivité lésionnelle, et les 3 autres ont bénéficié d'une radiothérapie. Il nous est cependant difficile d'évaluer la prise en compte des données de la TEP dans les champs de radiothérapie au vu du caractère rétrospectif de notre étude.

Même si les lésions secondaires de méningiomes demeurent rares, ceci souligne l'importance de l'apport de la TEP dans un bilan d'extension plus exhaustif de méningiomes agressifs, ou pour la caractérisation de lésions extra-cérébrales douteuses, comme le montraient différents case-reports (101-104).

Dans notre étude, le nombre de méningiomes métastatiques étant conséquent comparativement à la littérature, même si ce sont des méningiomes plus agressifs qui nous sont adressés, nous pouvons nous demander si le nombre de méningiomes en dissémination secondaire ne serait pas sous-estimé en raison de la faible proportion de bilans d'extension à distance réalisés.

### **3. Points forts de l'étude**

Les principaux points forts de notre étude sont les suivants :

- Elle vient compléter un sujet sur lequel il y a encore **très peu de littérature** disponible. Concernant la discrimination des méningiomes et de leurs diagnostics différentiels, au début de ce travail, seuls deux case reports et une étude menée sur 13 patients pris en charge pour des tumeurs des voies optiques avaient été publiés (115, 116, 117). De plus, elle vient **confirmer** les résultats présentés dans l'étude récente de Purandare et al. (118) sur les bonnes performances de la TEP DOTATOC dans cette indication ;

- Elle permet d'avoir en tête une idée du **seuil de fixation** au-delà duquel nous pouvons être confiant dans le diagnostic de méningiome, et en deçà duquel le diagnostic est à remettre en cause. En effet, c'est à notre connaissance la première étude s'intéressant à l'évaluation des performances de la TEP en utilisant des valeurs **quantitatives** de fixation (l'étude de Purandare et al. se basant sur une évaluation visuelle). Ceci est d'autant plus important que l'activité cérébrale physiologique en DOTATOC étant quasiment inexistante, la moindre fixation d'une lésion apparaît significative, et peut ainsi faire porter le diagnostic de méningiome à tort. Il faut donc analyser l'intensité de la fixation d'une lésion méningée comparativement à la fixation du foie, de la rate, de l'hypophyse, ce qui nécessite une courbe d'apprentissage pour le médecin nucléaire. Avoir des critères quantitatifs de référence pour l'aide à l'interprétation paraît être une aide précieuse, notamment pour les médecins nucléaires réalisant très peu de TEP DOTATOC dans cette indication, une mesure de SUV étant en effet très facile et très reproductible en routine clinique ;
- Elle vient confirmer les résultats des études de Sommerauer et al. (99), et Kunz et al. (90) selon laquelle les méningiomes avec une atteinte **trans-osseuse** présente une **fixation significativement plus élevée** en TEP DOTATOC ;
- Elle souligne **l'impact sur la prise en charge** des patients pouvant être obtenu grâce à la TEP DOTATOC.

#### **IV. Limites de l'étude**

Le caractère rétrospectif de l'étude est bien sur la première limite à ce travail.

Notre effectif, même s'il est conséquent par rapport à d'autres études s'intéressant à ces problématiques, reste assez faible (38 patients).

De plus parmi ces 38 patients, un diagnostic différentiel de méningiome n'a été retenu que pour 9 d'entre eux, rendant notre population déséquilibrée en faveur des méningiomes (70 lésions méningiomateuses pour 10 lésions autres).

Parmi ces lésions, seulement 16 étaient calcifiées, et seulement 7 intéressaient les parties molles extra-cérébrales, ne permettant d'obtenir une caractérisation fiable selon ces critères.

Le diagnostic anatomopathologique n'était connu que pour 19 des 38 patients. Concernant les lésions pour lesquels il n'était pas connu, nous pouvons alors nous poser la question de la fiabilité du diagnostic porté en RCP. En outre, même si ce diagnostic a été vérifié jusqu'au dernier moment avant l'analyse statistique, nous n'avons pas assez de recul pour effectuer un suivi sur une longue période, comme ont pu le faire Purandare et al. dans leur étude (où une lésion stable sur l'imagerie de suivi à 12 mois était considérée comme méningiomateuse).

Une part importante de nos patients présentaient des méningiomes avec atteinte osseuse ou de grade élevé, ce qui n'est pas représentatif de l'ensemble des méningiomes. Il existe en effet un biais de sélection chez ces patients porteurs de maladies difficilement caractérisables en imagerie conventionnelle et dont il est souhaitable d'optimiser au maximum le traitement, notamment en raison du haut risque de récurrence pour des lésions agressives ou trans-osseuses.

De plus, un seuil précis avec des valeurs de sensibilité et spécificité pour la discrimination des méningiomes et de leurs diagnostics différentiels n'a pu être établi en raison de l'effectif trop réduit. D'autre part, seul un certain nombre de diagnostics différentiels ont pu être analysés dans ce travail, or il pourrait potentiellement en exister d'autres pouvant présenter une fixation importante en TEP DOTATOC.

## V. Synthèse et perspectives

### 1. Synthèse

Ce travail montre une fixation plus importante en TEP  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC des méningiomes avec un caractère **trans-osseux** ainsi que quand **plusieurs lésions** sont présentes chez un même patient, et une fixation moindre des méningiomes **récidivants** après traitement. Aucune différence de fixation significative n'a été mise en évidence en fonction du caractère calcifié, sous-cutané ou du grade OMS.

Il montre également que la TEP DOTATOC est un examen très performant pour **discriminer les méningiomes de leurs diagnostics différentiels**, avec une différence significative entre les deux groupes pour l'ensemble des paramètres de fixation étudiés. Le **SUVmax** semble être le paramètre le plus performant et le plus pratique d'utilisation pour discriminer les méningiomes des diagnostics différentiels. En effet, aucun méningiome ne présentait un SUVmax inférieur à **3,4**, et aucun diagnostic différentiel ne présentait un SUVmax supérieur à **6,8**. Seules 13 lésions présentaient une fixation entre ces bornes, permettant une certaine confiance diagnostique en cas de fixation en dehors de celles-ci.

La TEP DOTATOC est également un examen intéressant pour un traitement optimal des méningiomes ou des lésions potentiellement méningiomateuses, ayant dans notre étude entraîné un **impact sur la prise en charge** pour **39,5 %** des patients.

### 2. Perspectives

Notre effectif étant relativement réduit, une étude de plus grande envergure permettant de discriminer les méningiomes de leurs diagnostics différentiels avec une plus grande précision est nécessaire, étant donné le potentiel de la TEP DOTATOC dans cette indication.

Il serait également intéressant de se pencher sur la relation entre la fixation en TEP DOTATOC des méningiomes et le grade anatomopathologique (ou d'autres nouveaux paramètres), une corrélation semblant exister, ce qui pourrait permettre une évaluation non invasive de l'agressivité tumorale, utile pour l'adaptation thérapeutique.

Des données supplémentaires sont également nécessaires pour prouver l'amélioration de la survie des patients chez qui une meilleure délimitation des lésions est obtenue grâce à la TEP.

Il y aurait également intérêt à évaluer plus précisément l'impact de la TEP dans l'évaluation de la réponse au traitement, ainsi que dans le cadre de ses perspectives théranostiques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
2. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol.* 2018;20(suppl\_4):iv1-iv86. doi:10.1093/neuonc/noy131
3. Hijjiya N, Hudson MM, Lensing S, Zacher M, Onciu M, Behm FG, et al. Cumulative Incidence of Secondary Neoplasms as a First Event After Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA.* 21 mars 2007;297(11):1207-15
4. Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, et al. Tumors of the Nervous System and Pituitary Gland Associated With Atomic Bomb Radiation Exposure. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 16 oct 2002;94(20):1555-63
5. Cucu, Andrei & Costea, Claudia & Cărăuleanu, Alexandru & Dumitrescu, Gabriela & Sava, Anca & Scripcariu, Ioana & Costan, Victor-Vlad & Turliuc, Serban & Poeata, I. & Turliuc, Dana. (2018). Meningiomas Related to the Chernobyl Irradiation Disaster in North-Eastern Romania Between 1990 and 2015. *Revista de Chimie -Bucharest- Original Edition-*. 69. 10.37358/RC.18.6.6369
6. Sadetzki S, Flint-Richter P, Ben-Tal T, Nass D. Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. *J Neurosurg [Internet].* 2002;97(5). Disponible sur: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/97/5/article-p1078.xml>
7. Preston-Martin S. Descriptive Epidemiology of Primary Tumors of the Spinal Cord and Spinal Meninges in Los Angeles County, 1972–1985. *Neuroepidemiology.* 1990;9(2):106-11
8. Yamanaka R, Abe E, Sato T, Hayano A, Takashima Y. Secondary Intracranial Tumors Following Radiotherapy for Pituitary Adenomas: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2017 Aug 8;9(8)
9. Rubinstein AB, Shalit MN, Cohen ML, Zandbank U, Reichenthal E. Radiation-induced cerebral meningioma: a recognizable entity. *J Neurosurg [Internet].* 1984;61(5). Disponible sur: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/61/5/article-p966.xml>
10. Bernat AL, Bonnin S, Labidi M, Aldahak N, Bresson D, Bouazza S, Froelich S. Regression of Giant Olfactory Groove Meningioma and Complete Visual Acuity Recovery after Discontinuation of Cyproterone Acetate. *Ophthalmic Vis Res.* 2018 Jul-Sep;13(3):355-358
11. Lulis EA, Scheithauer BW, Yachnis AT, Fischer BR, Chicoine MR, Paulus W, Perry A. Meningiomas in pregnancy: a clinicopathologic study of 17 cases. *Neurosurgery.* 2012 Nov;71(5):95161.

12. Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo H. Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *Journal of Neuro-Oncology*. 2006 Sep 25;80(1):1–7
13. Claus EB, Black PM, Bondy ML, Calvocoressi L, Schildkraut JM, Wiemels JL, et al. Exogenous hormone use and meningioma risk. *Cancer*. 1 août 2007;110(3):471-6
14. Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V, Million Women Study Collaborators. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer*. 8 juill 2008;99(1):185-90
15. Cossu G, Levivier M, Daniel RT, Messerer M The Role of Mifepristone in Meningiomas Management: A Systematic Review of the Literature. *BioMed Research International*. Volume 2015, 11 pages
16. Passeri T, Champagne P-O, Bernat A-L, Hanakita S, Salle H, Mandonnet E, et al. Spontaneous regression of meningiomas after interruption of nomegestrol acetate: a series of three patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 1 avr 2019;161(4):761-5
17. Weill A, Nguyen P, Labidi M, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ*. 2021;372:n37. Published 2021 Feb 3. doi:10.1136/bmj.n37
18. Blakeley JO, Evans DG, Adler J, Brackmann D, Chen R, Ferner RE, et al. Consensus recommendations for current treatments and accelerating clinical trials for patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Med Genet A*. janv 2012;158A(1):24-41
19. Shaikh N, Dixit K, Raizer J. Recent advances in managing/understanding meningioma. *F1000Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev):490 Last updated: 24 APR 2018
20. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science*. 2013 Mar 1;339(6123):1077-80
21. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol*. 2010;99(3):307-314. doi:10.1007/s11060-010-0386-3
22. Zouaoui S, Darlix A, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Bauchet F, Bessaoud F, et al. Descriptive epidemiology of 13,038 newly diagnosed and histologically confirmed meningiomas in France: 2006–2010. *Neurochirurgie*. mars 2018;64(1):15-21
23. Wu A, Garcia MA, Magill ST, Chen W, Vasudevan HN, Perry A, et al. Presenting Symptoms and Prognostic Factors for Symptomatic Outcomes Following Resection of Meningioma. *World Neurosurg*. mars 2018;111:e149-59
24. Extrait du Campus de Neurochirurgie, disponible sur : <http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article367>
25. Ramnani "Case courtesy of Dr Dharam Ramnani, Radiopaedia.org, rID: 29626"

26. Ismail B, Rousselot C, François P, et al. Méningiomes intracrâniens (2014)
27. Plaquette de présentation RENOCLIP – Disponible sur : [www.oncomip.org](http://www.oncomip.org)
28. Kalamarides M, Goutagny S. Meningiomas. *Rev Prat.* 31 Oct 2006;56(16):1792-8
29. Menke JR, Raleigh DR, Gown AM, Thomas S, Perry A, Tihan T. Somatostatin receptor 2a is a more sensitive diagnostic marker of meningioma than epithelial membrane antigen. *Acta Neuropathologica* 130(3), 441–443 (2015)
30. Dutour A, Kumar U, Panetta R, et al. Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors. *Int J Cancer.* 1998;76(5):620–627
31. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. *Future Oncol.* 2018;14(21):2161-2177. doi:10.2217/fon-2018-0006
32. Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S et al. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat. Genet.* 45(3), 285–289 (2013)
33. Clark VE, Harmancı AS, Bai H et al. Recurrent somatic mutations in POLR2A define a distinct subset of meningiomas. *Nat. Genet.* 48(10), 1253–1259 (2016)
34. Reuss DE, Piro RM, Jones DTW et al. Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations. *Acta Neuropathol.* 125(3), 351–358 (2013)
35. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 18(5), 682–694 (2017)
36. Olar A, Wani KM, Wilson CD et al. Global epigenetic profiling identifies methylation subgroups associated with recurrence-free survival in meningioma. *Acta Neuropathol.* 133(3), 431–444 (2017)
37. Mirian C, Duun-Henriksen AK, Juratli T, et al. Poor prognosis associated with TERT gene alterations in meningioma is independent of the WHO classification: an individual patient data meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(4):378-387. doi:10.1136/jnnp-2019-322257
38. Perry A. 13 - Meningiomas. In: Perry A, Brat DJ, éditeurs. *Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach (Second Edition)* [Internet]. Elsevier; 2018. p. 259-98
39. Nanda A, Bir SC, Maiti TK, Konar SK, Missios S, Guthikonda B. Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *J Neurosurg.* janv 2017;126(1):201-11
40. Chamberlain MC. Meningiomas. In: *Primary Central Nervous System Tumors: Pathogenesis and Therapy.* Norden AD, Reardon DA, Wen PCY (Eds). Humana Press, NJ, USA, 355–375 (2011)



41. Rogers L, Barani I, Chamberlain MC et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. a RANO review. *J.Neurosurg.* 122(1), 4–23 (2015)
42. Durand A, Labrousse F, Jouvret A, et al. WHO grade II and III meningiomas: a study of prognostic factors. *J Neurooncol* 2009;95:367-75
43. Caroline Apra, Matthieu Peyre, Michel Kalamarides. Current treatment options for meningioma. *Expert Review of Neurotherapeutics, Expert Reviews (formerly Future Drugs)*, 2018, 18 (3), pp.241- 249. ff10.1080/14737175.2018.1429920ff. fhal-01992074
44. Sandalcioglu IE, Hunold A, Müller O, Bassiouni H, Stolke D, Asgari S. Spinal meningiomas: critical review of 131 surgically treated patients. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* août 2008;17(8):1035-41
45. Meningiomas. Their Classification, Regional Behaviour, Life History, and Surgical End Results. *Bull Med Libr Assoc.* déc 1938;27(2):185-185
46. Kessler RA, Garzon-Muvdi T, Yang W, et al. Metastatic Atypical and Anaplastic Meningioma: A Case Series and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2017;101:47-56. doi:10.1016/j.wneu.2017.01.070
47. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):e383-e391. doi:10.1016/S1470-2045(16)30321-7
48. Desai : "Case courtesy of Dr Paresh K Desai, Radiopaedia.org, rID: 19463"
49. Lin B-J, Chou K-N, Kao H-W, Lin C, Tsai W-C, Feng S-W, et al. Correlation between magnetic resonance imaging grading and pathological grading in meningioma. *JNeurosurg.* nov 2014;121(5):1201-8
50. Hamidi : "Case courtesy of Dr Hidayatullah Hamidi, Radiopaedia.org, rID: 50810"
51. Taillibert S, Le Rhun É. Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales [Epidemiology of brain metastases]. *Cancer Radiother.* 2015;19(1):3-9. doi:10.1016/j.canrad.2014.11.001
52. Nowosielski M, Galldiks N, Iglseider S, et al. Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro Oncol.* 2017;19(12):1588-1598. doi:10.1093/neuonc/nox101
53. Friessen : "Case courtesy of Dr Brendon Friesen, Radiopaedia.org, rID: 31103"
54. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 1957;20(1):22-39
55. Ueberschaer M, Vettermann FJ, Forbrig R, Unterrainer M, Siller S, Biczok AM, Thorsteinsdottir J, Cyran CC, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL, Schichor C. Simpson Grade Revisited Intraoperative Estimation of the Extent of Resection in Meningiomas Versus Postoperative Somatostatin Receptor Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery.* 2020 Dec 15;88(1):140-146. doi: 10.1093/neuros/nyaa333. PMID: 32827256.

56. Maire JP, Vendrely V, Dautheribes M, Bonichon N, Darrouzet V. Radiothérapie fractionnée des méningiomes et des neurinomes intracrâniens. *Cancer Radiother* 2000;4(Suppl 1):84s-94s
57. Raper DMS, Starke RM, Henderson F, Ding D, Simon S, Evans AJ, et al. Preoperative embolization of intracranial meningiomas: efficacy, technical considerations, and complications. *AJNR Am J Neuroradiol.* sept 2014;35(9):1798-804
58. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* [Internet]. 1985;62(1). Disponible sur: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/62/1/article-p18.xml>
59. Référentiel HAS Place de l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques (radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique) dans le traitement de pathologies non cancéreuses. Tome I : Les méningiomes. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201112/rapport\\_\\_tome\\_i\\_radiotherapie\\_meningiomes.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201112/rapport__tome_i_radiotherapie_meningiomes.pdf)
60. NCCN Guidelines: central nervous system cancers. <http://nccn.org/>
61. Medran-Navarrete, Vincent. Synthesis of new molecular probes radiolabelled with fluorine-18 for imaging neuro-inflammation with Positron Emission Tomography. No. FRCEA-TH--7228. Université de Paris XI, 2014.
62. Maecke HR, André JP. 68Ga-PET radiopharmacy: A generator-based alternative to 18F-radiopharmacy. *Ernst Scher Res Found Workshop.* 2007;(62):215–42
63. Galy G, Fraysse M. Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques. [Cachan]: Éd. Tec & doc-Lavoisier; 2012
64. Rösch F. Past, present and future of 68Ge/68Ga generators. *Appl Radiat Isot Data Instrum Methods Use Agric Ind Med.* 2013 Jun;76:24–30
65. Velikyan I. Prospective of 68Ga-Radiopharmaceutical Development. *Theranostics.* 2013 Dec 10;4(1):47–80.
66. International Atomic Energy Agency. Production of Long Lived Parent Radionuclides for Generators: 68Ge, 82Sr, 90Sr and 188W: IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 2. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2010. 111 p
67. Heppeler A, Froidevaux S, Mäcke HR, Jermann E, Béhé M, Powell P, et al. Radiometal-Labelled Macrocyclic Chelator-Derivatized Somatostatin Analogue with Superb Tumour-Targeting Properties and Potential for Receptor-Mediated Internal Radiotherapy. *Chem – Eur J.* 1999 Jul 2;5(7):1974–81
68. Ocak M, Antretter M, Knopp R, Kunkel F, Petrik M, Bergisadi N, et al. Full automation of 68Ga labelling of DOTA-peptides including cation exchange prepurification. *Appl Radiat Isot.* 2010 Feb;68(2):297–302

69. Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP, Aschoff P, Bihl H, Razbash AA, et al. Processing of Generator-Produced <sup>68</sup>Ga for Medical Application. *J Nucl Med*. 2007 Oct 1;48(10):1741–8
70. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, Meyer G, Farstad B, Faivre-Chauvet A, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 May;37(5):1049–625046
71. Gallium-DOTA-(Tyr3)-octreotide(<sup>68</sup>Ga) injection. *Pharmeuropa*. 2011 Apr;23(2):310–3
72. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):184–9
73. Wild D, Mäcke HR, Waser B, Reubi JC, Ginj M, Rasch H, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Jun;32(6):724
74. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with <sup>68</sup>Ga-DOTA-conjugated peptides: <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Oct;37(10):2004–10
75. Kroiss A, Putzer D, Decristoforo C, Uprimny C, Warwitz B, Nilica B, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC uptake in neuroendocrine tumour and healthy tissue: differentiation of physiological uptake and pathological processes in PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr;40(4):514–23
76. Graef, Josefine et al. “Shortened Tracer Uptake Time in GA-68-DOTATOC-PET of Meningiomas Does Not Impair Diagnostic Accuracy and PET Volume Definition.” *Diagnostics (Basel, Switzerland)* vol. 10,12 1084. 13 Dec. 2020, doi:10.3390/diagnostics10121084
77. Kunikowska J, Królicki L, Pawlak D, Zerizer I, Mikołajczak R. Semiquantitative analysis and characterization of physiological biodistribution of (<sup>68</sup>Ga)-DOTA-TATE PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2012 Nov;37(11):1052–7
78. Hofman MS, Lau WFE, Hicks RJ. Somatostatin Receptor Imaging with <sup>68</sup>Ga DOTATATE PET/CT: Clinical Utility, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls in Interpretation. *RadioGraphics*. 2015 Mar 1;35(2):500–16
79. Lichtenauer-Kaligis EGR, Dalm VASH, Oomen SPMA, Mooij DM, van Hagen PM, Lamberts SWJ, et al. Differential expression of somatostatin receptor subtypes in human peripheral blood mononuclear cell subsets. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2004 Apr;150(4):565–77
80. Sollini M, Erba PA, Fraternali A, et al. PET and PET/CT with <sup>68</sup>gallium-labeled somatostatin analogues in Non GEP-NETs Tumors. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:194123. Published 2014 Feb 13. doi:10.1155/2014/194123

81. C.B. de Oliveira Silva, B.R. Ongaratti, G. Trott, T. Haag, N.P. Ferreira, C.G.S. Leães, et al. Expression of somatostatin receptors (SSTR1-SSTR5) in meningiomas and its clinicopathological significance *Int J Clin Exp Pathol*, 8 (2015)
82. Dittmar, J.O., Kratochwil, C., Dittmar, A. et al. First intraindividual comparison of contrast-enhanced MRI, FET- and DOTATOC- PET in patients with intracranial meningiomas. *Radiat Oncol* 12, 169 (2017)
83. Bashir A, Vestergaard MB, Binderup T, et al. Pharmacokinetic analysis of [68Ga]Ga-DOTA-TOC PET in meningiomas for assessment of in vivo somatostatin receptor subtype 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(11):2577-2588. doi:10.1007/s00259-020-04759-1
84. Michelle Roytman, David J. Pisapia, Benjamin Liechty, Eaton Lin, Myrto Skafida, Rajiv S. Magge, Joseph R. Osborne, Susan C. Pannullo, Jonathan P.S. Knisely, Rohan Ramakrishna, Jana Ivanidze, Somatostatin receptor-2 negative meningioma: pathologic correlation and imaging implications, *Clinical Imaging*, Volume 66, 2020
85. Afshar-Oromieh A, Giesel FL, Linhart HG, et al. Detection of cranial meningiomas: comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(9):1409-1415. doi:10.1007/s00259-012-2155-3
86. Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA, et al. Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. *J Nucl Med*. 2015;56(3):347-353. doi:10.2967/jnumed.114.149120
87. Bashir A, Larsen VA, Ziebell M, Fugleholm K, Law I. Improved Detection of Postoperative Residual Meningioma with [68Ga]Ga-DOTA-TOC PET Imaging Using a High-resolution Research Tomograph PET Scanner. *Clin Cancer Res*. 2021;27(8):2216-2225. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-3362
88. Sankila R, Kallio M, Jääskeläinen J, Hakulinen T. Long-term survival of 1986 patients with intracranial meningioma diagnosed from 1953 to 1984 in Finland: comparison of the observed and expected survival rates in a population-based series. *Cancer*. 1992;70:1568–1576
89. Ildan F, Erman T, Gocer AI, et al. Predicting the probability of meningioma recurrence in the preoperative and early postoperative period: a multivariate analysis in the midterm follow-up. *Skull Base*. 2007;17:157–171
90. Kunz WG, Jungblut LM, Kazmierczak PM, et al. Improved Detection of Transosseous Meningiomas Using 68Ga-DOTATATE PET/CT Compared with Contrast-Enhanced MRI. *J Nucl Med*. 2017;58(10):1580-1587. doi:10.2967/jnumed.117.191932
91. S. Milker-Zabel, A. Zabel-du Bois, M. Henze et al., “Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [68Ga]-DOTATOC-PET,” *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 65, no. 1, pp. 222–227, 2006.
92. B. Gehler, F. Paulsen, M. T. “Oksuz et al., “[68Ga]-DOTATOC PET/CT for meningioma IMRT treatment planning,” *Radiation Oncology*, vol. 4, no. 1, article 56, 2009.

93. Nyuyki, F., Plotkin, M., Graf, R., Michel, R., Steffen, I., Denecke, T., Geworski, L., Fahdt, D., Brenner, W., & Wurm, R. (2010). Potential impact of (68)Ga-DOTATOC PET/CT on stereotactic radiotherapy planning of meningiomas. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 37(2), 310–318. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1270-2>
94. Graf, R., Nyuyki, F., Steffen, I. G., Michel, R., Fahdt, D., Wust, P., Brenner, W., Budach, V., Wurm, R., & Plotkin, M. (2013). Contribution of 68Ga-DOTATOC PET/CT to target volume delineation of skull base meningiomas treated with stereotactic radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 85(1), 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.03.021>
95. Acker G, Kluge A, Lukas M, et al. Impact of 68Ga-DOTATOC PET/MRI on robotic radiosurgery treatment planning in meningioma patients: first experiences in a single institution. *Neurosurg Focus*. 2019;46(6):E9. doi:10.3171/2019.3.FOCUS1925
96. Kessel, Kerstin A., et al. "Integration of PET-imaging into radiotherapy treatment planning for low-grade meningiomas improves outcome." *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* (2019): 1-9.
97. Mahase SS, Roth O'Brien DA, No D, et al. [68Ga]-DOTATATE PET/MRI as an adjunct imaging modality for radiation treatment planning of meningiomas. *Neurooncol Adv*. 2021;3(1):vdab012. Published 2021 Jan 21. doi:10.1093/oaajnl/vdab012
98. Slot, K Mariam et al. "Prediction of Meningioma WHO Grade Using PET Findings: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* vol. 31,1 (2021): 6-19. doi:10.1111/jon.12795
99. Sommerauer M, Burkhardt JK, Frontzek K, et al. 68Gallium-DOTATATE PET in meningioma: a reliable predictor of tumor growth rate? *Neuro Oncol*. 2016;18(7):1021–1027.
100. Pelak MJ, d'Amico A. The Prognostic Value of Pretreatment Gallium-68 DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Irradiated Non-benign Meningioma. *Indian J Nucl Med*. 2019;34(4):278-283. doi:10.4103/ijnm.IJNM\_98\_19
101. Golemi, A. Ambrosini, P. Cecchi, A. Ruiu, S. Chondrogiannis, M. Farsad, D. Rubello, 68Ga-DOTANOC PET/CT detection of multiple extracranial localizations in a patient with anaplastic meningioma, *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, Volume 34, 2015, <https://doi.org/10.1016/j.remn.2015.03.003>.
102. Villanueva-Meyer, J. E., Magill, S. T., Lee, J. C., Umetsu, S. E., & Flavell, R. R. (2018). Detection of Metastatic Meningioma to the Liver Using 68Ga-DOTA-Octreotate PET/CT. *Clinical nuclear medicine*, 43(9), e338–e340. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002183>
103. Backhaus, Philipp et al. "Lung Metastases of Intracranial Atypical Meningioma Diagnosed on Posttherapeutic Imaging After 177Lu-DOTATATE Therapy." *Clinical nuclear medicine* vol. 43,6 (2018): e184-e185. doi:10.1097/RLU.0000000000002077

104. Unterrainer, M., Ilhan, H., Vettermann, F., Cyran, C. C., Tonn, J. C., Niyazi, M., Bartenstein, P., & Albert, N. L. (2019). Whole-Body Staging of Metastatic Atypical Meningioma Using 68Ga-DOTATATE PET/CT. *Clinical nuclear medicine*, 44(3), 227–228. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002422>
105. Barone, Fabio et al. “68Ga-DOTATOC PET/CT Follow Up after Single or Hypofractionated Gamma Knife ICON Radiosurgery for Meningioma Patients.” *Brain sciences* vol. 11,3 375. 15 Mar. 2021, doi:10.3390/brainsci11030375
106. H. Hanscheid, R. A. Sweeney, M. Flentje et al., “PET SUV correlates with radionuclide uptake in peptide receptor therapy in meningioma,” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 39, pp. 1284–1288, 2012
107. Bartolomei M, Bodei L, De Cicco C, et al. Peptide receptor radionuclide  
108. therapy with (90)Y-DOTATOC in recurrent meningioma. *Eur J Nucl Med*  
109. *Mol Imaging*. 2009;36(9):1407–1416
110. Kreissl MC, Hänscheid H, Löhr M, et al. Combination of peptide receptor radionuclide therapy with fractionated external beam radiotherapy for treatment of advanced symptomatic meningioma. *RadiatOncol*. 2012;7:99
111. Minutoli F, Amato E, Sindoni A, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with inoperable meningiomas: our experience and review of the literature. *Cancer BiotherRadiopharm*. 2014;29(5):193–199
112. Marincek, Nicolas et al. “Somatostatin receptor-targeted radiopeptide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATOC in progressive meningioma: long-term results of a phase II clinical trial.” *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* vol. 56,2 (2015): 171-6. doi:10.2967/jnumed.114.147256
113. Seystahl, Katharina et al. “Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to 68Ga-DOTATATE/-TOC uptake.” *Neuro-oncology* vol. 18,11 (2016): 1538-1547. doi:10.1093/neuonc/now060
114. Mirian, Christian et al. “Somatostatin Receptor-Targeted Radiopeptide Therapy in Treatment-Refractory Meningioma: Individual Patient Data Meta-analysis.” *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* vol. 62,4 (2021): 507-513. doi:10.2967/jnumed.120.249607
115. Klingenstein, A., Haug, A. R., Miller, C., & Hintschich, C. (2015). Ga-68-DOTA-TATE PET/CT for discrimination of tumors of the optic pathway. *Orbit (Amsterdam, Netherlands)*, 34(1), 16–22. <https://doi.org/10.3109/01676830.2014.959185>
116. Lapa C, Löhr M, Bluemel C, Monoranu CM, Herrmann K. Primary central nervous system lymphoma and meningioma in DOTATATE PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2013;38(12):994-995. doi:10.1097/RLU.000000000000244
117. Unterrainer, M., Ruf, V., Ilhan, H., Vettermann, F. J., Cyran, C. C., Niyazi, M., Bartenstein, P., Tonn, J. C., & Albert, N. L. (2019). 68Ga-DOTATOC PET/CT Differentiates Meningioma From Dural Metastases. *Clinical nuclear medicine*, 44(5), 412–413. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002513>

118. Purandare NC, Puranik A, Shah S, et al. Differentiating dural metastases from meningioma: role of 68Ga DOTA-NOC PET/CT. Nucl Med Commun. 2020;41(4):356-362. doi:10.1097/MNM.0000000000001155
119. Unterrainer M, Ilhan H, Todica A, Bartenstein P, Albert NL. Epidural Metastases From Follicular Thyroid Cancer Mimicking Meningiomas in 68Ga-DOTATATE PET. Clin Nucl Med. 2017;42(10):805-806. doi:10.1097/RLU.0000000000001793
120. Unterrainer M, Maihoefer C, Cyran CC, Bartenstein P, Niyazi M, Albert NL. 68Ga-DOTATATE PET/CT Reveals Epstein-Barr Virus-Associated Nasopharyngeal Carcinoma in a Case of Suspected Sphenoid Wing Meningioma. Clin Nucl Med. 2018;43(4):287-288. doi:10.1097/RLU.0000000000001985
121. Bashir, Asma MD; Broholm, Helle MD†; Clasen-Linde, Erik MD†; Vestergaard, Mark B. MSc, PhD\*; Law, Ian MD, PhD, DMSc Pearls and Pitfalls in Interpretation of 68Ga-DOTATOC PET Imaging, Clinical Nuclear Medicine: June 2020 - Volume 45 - Issue 6 - p e279-e280 doi: 10.1097/RLU.0000000000003012
122. Taneja S, Jena A, Kaul S, Jha A, Sogani SK. Somatostatin receptor-positive granulomatous inflammation mimicking as meningioma on simultaneous PET/MRI. Clin Nucl Med. 2015;40(1):e71-e72. doi:10.1097/RLU.0000000000000412
123. Travail personnel de “Jmarchn” disponible sur “<https://fr.wikipedia.org/wiki/Méninges>” consulté le 12/11/2020

**AUTEUR :**

**Nom :** STEVENS

**Prénom :** Lohan

**Date de soutenance :** 28/10/2021

**Titre de la thèse :** **Caractérisation des méningiomes en TEP DOTATOC et évaluation des performances de la TEP pour discriminer les méningiomes des diagnostics différentiels**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement :** Médecine nucléaire, Neurochirurgie

**DES + spécialité :** Médecine nucléaire

**Mots-clés :** méningiome ; TEP ; DOTATOC ; gallium 68 ; diagnostic ; médecine nucléaire

**Résumé :**

**Contexte :** Les méningiomes sont les tumeurs primitives les plus fréquentes du système nerveux central. Ils peuvent poser des problèmes diagnostiques, notamment en cas d'antécédent de cancer chez les patients. C'est pourquoi l'objectif de notre étude était de caractériser les méningiomes en TEP DOTATOC, et d'évaluer les performances de la TEP pour les discriminer de leurs diagnostics différentiels.

**Méthode :** Nous avons étudié rétrospectivement les données des patients ayant bénéficié d'une TEP <sup>68</sup>Ga-DOTATOC au CHRU de Lille pour motif « méningiome ». Nous avons recueilli pour chaque patient des données cliniques (antécédents, indication de la TEP DOTATOC, diagnostic retenu, impact sur la prise en charge) et d'imagerie (nombre de lésions, caractère calcifié, atteinte osseuse ou sous-cutanée, et différents paramètres de fixation). Nous avons ensuite évalué la relation entre la fixation des méningiomes et les différents paramètres recueillis, l'existence d'une différence significative de fixation entre les méningiomes et les autres diagnostics retenus, ainsi que l'impact de la TEP sur la prise en charge.

**Résultats :** 38 patients ont été inclus, pour 80 lésions au total, avec pour diagnostics retenus 29 méningiomes (70 lésions) et 9 diagnostics différentiels (10 lésions). Concernant les méningiomes, une corrélation significative était retrouvée entre une fixation élevée et le caractère trans-osseux, le caractère initial, et le nombre de lésions chez un même patient. Une différence significative de fixation était retrouvée entre les méningiomes et les diagnostics différentiels, pour l'ensemble des paramètres de fixation étudiés ( $p < 0,001$ ). La TEP DOTATOC a eu un impact sur la prise en charge pour 39,5% des patients.

**Conclusion :** La TEP DOTATOC est un examen efficace pour aider à la prise en charge optimale des méningiomes, ainsi que pour discriminer les méningiomes de leurs diagnostics différentiels dans des situations diagnostiques problématiques.

**Composition du Jury :**

**Président :** Pr. Damien HUGLO

**Assesseurs :** Pr. Nicolas REYNS, Pr. Franck SEMAH

**Directeur de thèse :** Dr. Alice DUBOIS-JAILLARD