

Étude de l'évaluation dynamique de la TEP à la 18F-FDOPA dans le suivi des tumeurs cérébrales primitives de haut grade après chirurgie et radio-chimiothérapie

Marie Paquet

▶ **To cite this version:**

Marie Paquet. Étude de l'évaluation dynamique de la TEP à la 18F-FDOPA dans le suivi des tumeurs cérébrales primitives de haut grade après chirurgie et radio-chimiothérapie. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01982638

HAL Id: dumas-01982638

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01982638

Submitted on 15 Jan 2019

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

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

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

Faculté de Médecine

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Marie PAQUET

Née le 08/07/1988 à Poitiers

DISCIPLINE : MEDECINE NUCLEAIRE

ETUDE DE L'EVALUATION DYNAMIQUE DE LA TEP A LA ^{18}F-FDOPA DANS LE SUIVI DES TUMEURS CEREBRALES PRIMITIVES DE HAUT GRADE APRES CHIRURGIE ET RADIO-CHIMIOTHERAPIE

Soutenue et présentée publiquement le 14 avril 2017

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Jacques DARCOURT	Président du jury
Monsieur le Professeur Jacques DARCOURT	Directeur de thèse
Monsieur le Professeur Patrick CHEVALLIER	Assesseur
Monsieur le Professeur Denys FONTAINE	Assesseur
Monsieur le Docteur Jérôme DOYEN	Assesseur
Madame le Docteur Lydiane MONDOT	Assesseur
Madame le Docteur Esma SAADA-BOUZID	Assesseur

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	**M. BAQUÉ Patrick**
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS Annelyse
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M . FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André
M. JOURDAN Jacques
M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M.GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
Mme	ROSE Patricia	Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DARMON David	Médecine Générale
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactérilogie-virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
M.	GONZALEZ Jean-François	Chirurgie Orthopédique et traumatologie (50.02)
M.	PAPA Michel	Médecine Générale
M.	WELLS Michael	Anatomie-Cytologie (42.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
Mme	CASTA Céline	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

TABLE DES MATIERES

PREAMBULE..... 3
I. Les tumeurs cérébrales primitives..... 3
1. Généralités..... 5
2. Prise en charge thérapeutique initiale..... 4
3. Les récidives : thérapeutique, diagnostic et enjeux..... 7
a. Thérapeutique..... 7
b. Diagnostic..... 8
c. Enjeux..... 9
II. La TEP à la ^{18}F-FDOPA en neuro-oncologie..... 10
1. La ^{18}F-FDOPA..... 10
a. Généralités..... 10
b. Indications..... 10
c. Avantages..... 11
2. Les études : diagnostic différentiel entre récidive et radionécrose..... 11
a. TEP à la ^{18}F-FDOPA et IRM..... 11
i. TEP à la ^{18}F-FDOPA et IRM morphologique..... 12
ii. TEP à la ^{18}F-FDOPA et IRM fonctionnelle..... 12
b. TEP à la ^{18}F-FDOPA et autres radiopharmaceutiques..... 14
i. TEP à la ^{18}F-FDOPA et TEP au ^{18}F-FDG..... 14
ii. TEP à la ^{18}F-FDOPA et TEP au ^{18}F-FET..... 14
3. Métabolisme et cinétique de captation de la ^{18}F-FDOPA..... 15
a. Métabolisme..... 15
b. Cinétique..... 15

ARTICLE..... 17
I. Introduction..... 17
II. Matériel et méthode..... 20
1. Population..... 20
2. TEP à la ^{18}F-FDOPA..... 20
a. Protocole d'acquisition de la TEP à la ^{18}F-FDOPA..... 20
b. Quantification de l'intensité de fixation de la ^{18}F-FDOPA..... 21
c. Interprétation des images : qualitative et semi quantitative..... 23
3. Référence standard..... 23
4. Analyse statistique..... 23
5. Ethique..... 24
III. Résultats..... 25
1. Caractéristique de la population..... 25
2. Suivi..... 27

3. Résultats de la TEP à la ^{18}F-FDOPA…… 27
4. Analyse semi quantitative…… 31
5. Analyse de survie…… 33
   a. Analyse de survie sans progression…… 33
   b. Analyse de survie globale…… 36

IV. Discussion…… 39
V. Conclusion…… 43
VI. Références…… 44
VII. Abréviations…… 48
VIII. Résumé …… 49

SERMENT D'HIPPOCRATE …… 51

PREAMBULE

I. Les tumeurs cérébrales primitives

1. Généralités

Les tumeurs primitives d'origine gliale sont les plus fréquentes des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte, elles représentent environ 81 % de toutes les tumeurs intracrâniennes de l'adulte[1].

Elles sont classées selon leur type histologique et leur grade, tel que défini par l'OMS (Tableau 1).

Tableau 1. Classification OMS du grade histologique des tumeurs cérébrales primitives

	I	II	III	IV
Astrocytome	Astrocytome pilocytique	Astrocytome de bas grade	Astrocytome anaplasique	Glioblastome
Oligodendrogliome		Oligodendrogliome de bas grade	Oligodendrogliome anaplasique	
Oligoastrocytome		Oligoastrocytome de bas grade	Oligoastrocytome anaplasique	

L'identification des quatre grades histologiques de malignité repose sur cinq critères : la densité cellulaire, les atypies nucléaires, l'activité mitotique, l'existence d'une hyperplasie endothélio-capillaire et la présence de nécrose.

De nos jours des biomarqueurs moléculaires permettent d'établir une cartographie des altérations cytogénétiques et moléculaires des gliomes, permettant de prédire un pronostic et une réponse thérapeutique variable. C'est ainsi que sont recherchés en routine clinique, par exemple[2]:

- La méthylation du promoteur du gène MGMT (O-6-méthylguanine-DNA-méthyltranférase), associée à une meilleure chimiosensibilité et donc un meilleur pronostic.
- La mutation IDH1 (isocitrate déshydrogénase), serait corrélée à un pronostic intermédiaire.
- L'amplification du gène EGFR (epidermal growth factor receptor), associée à un pronostic plus sombre.

2. Prise en charge thérapeutique initiale

Le glioblastome est la forme histologique la plus fréquente dont le pronostic est aussi le plus sombre, 3 à 6 mois de survie moyenne en l'absence de traitement et environ 18 mois de survie après traitement.

La prise en charge thérapeutique initiale est toujours discutée de manière collégiale en réunion de concertation pluri disciplinaire de neuro-oncologie.

Le premier temps thérapeutique est l'exérèse chirurgicale optimale (c'est-à-dire la plus complète possible), soit de réduction du volume tumoral. La qualité de la résection chirurgicale est un facteur pronostique majeur influant directement sur la survie du patient[3].

Depuis 2005, un traitement par radio-chimiothérapie adjuvante combinée est réalisé dans un délai de 4 à 6 semaines après le traitement chirurgical selon le protocole dit « Stupp ».

En effet Stupp et son équipe ont montré un bénéfice significatif sur la survie à 2 ans des patients traités par cette séquence thérapeutique (27% contre 10% en cas de radiothérapie exclusive, médiane de survie 15 mois contre 12 mois $p<0.01$)[4].

Ce protocole est devenu le protocole de référence de première ligne thérapeutique dans la prise en charge initiale des glioblastomes[5].

Il est réalisé comme suit :

- Radiothérapie conformationnelle focalisée de 60 Gy en 30 fractions de 2Gy, à raison de 5 jours par semaine.
- Chimiothérapie concomitante quotidienne par Témozolomide per os, à la dose de 75mg/m^2/jours pendant toute la durée de la radiothérapie (soit 42 jours).
- Chimiothérapie d'entretiens par Témozolomide pendant 6 mois (c'est-à-dire 6 cycles), 4 semaines après la fin de l'association radio-chimiothérapie, administrée à la dose de 150mg/m^2/jours durant le 1er cycle (c'est-à-dire 28 jours) puis 200mg/m^2/jours durant le 2ème cycle.

Des implants imprégnés d'agents alkylants (par exemple, des implants de Carmustine) sont possibles au moment de l'exérèse chirurgicale, mais aucune étude randomisée n'a à ce jour permis d'en connaitre les bénéfices[6].

La complication redoutée de ce protocole de traitement est la radionécrose, phénomène nécrotico-inflammatoire[7], lié à la toxicité de la radiothérapie[8] d'autant plus qu'elle est potentialisée par la chimiothérapie.

C'est pourquoi lors du suivi des patients traités pour ces tumeurs cérébrales, le thérapeute peut être confronté soit à une réelle progression tumorale soit à des phénomènes de pseudo progression ou de radionécrose induit par la radiothérapie. Ces deux derniers phénomènes doivent être considérés comme des effets secondaires du traitement, et ne doivent pas amener à modifier la prise en charge du patient.

3. Les récidives : thérapeutique, diagnostic et enjeux

a. Thérapeutique

La récidive des glioblastomes est quasi constante malgré un traitement agressif d'emblée[9].

La prise en charge des récidives est délicate chez des patients fragiles, et l'arsenal thérapeutique à disposition est limité. Il comprend notamment:

- La reprise chirurgicale lorsqu'elle est opportune, avec possibilité d'implant de Carmustine.
- La ré-irradiation en condition stéréotaxique pour respecter les doses maximales tolérables par l'encéphale.
- Les chimiothérapies de seconde ligne (Fotemustine par exemple) ou des associations de chimiothérapie.
- Les thérapies ciblées (Bévacizumab par exemple)[10].

b. Diagnostic

Actuellement le suivi en imagerie des patients traités pour une tumeur cérébrale primitive repose essentiellement sur l'IRM multiparamétrique réalisée environ tous les 3 mois[11].

La progression tumorale est définie par l'apparition d'une nouvelle lésion ou l'augmentation de taille d'une lésion pré existante.

La pseudo progression est un phénomène post thérapeutique précoce et transitoire dans les six premiers mois suivant la fin de la radiothérapie. Elle est le plus souvent asymptomatique et le diagnostic est radiologique.

La radionécrose est une complication plus tardive pouvant survenir dans les six à douze mois et jusqu'à plusieurs années après l'irradiation[12]. Elle est plus volontiers symptomatique (hypertension intra crânienne par exemple) avec un retentissement clinique variable.

Les mécanismes physiopathologiques des lésions de radionécrose restent encore controversés. Il est néanmoins admis que la radionécrose implique une séquence de plusieurs lésions anatomopathologiques, notamment :

- Une atteinte ischémique vasculaire avec vasodilation et œdème vasogénique
- Des épaississements pariétaux vasculaires et une nécrose pariétale fibrinoïde

Il s'y associe des lésions gliales et de la substance blanche, induisant des lésions démyélinisation autour des foyers nécrotiques.

Trois facteurs prédictifs de la survenue de pseudo progression ou de radionécrose sont reconnus par la communauté scientifique et médicale:

- L'adjonction de la chimiothérapie à la radiothérapie[13].
- La dose totale d'irradiation ainsi que le volume d'irradiation, le fractionnement et l'étalement de la radiothérapie[14,15].
- La méthylation du promoteur de MGMT[16].

Les patients en récidive après une prise en charge selon le protocole Stupp présentent *de facto* deux de ces trois facteurs de risque, raison pour laquelle nous observons depuis

plusieurs années une augmentation de l'incidence des lésions de radionécrose lors du suivi thérapeutique.

D'autre part, les thérapeutiques anti-angiogéniques sont souvent proposées dans la prise en charge des récidives des glioblastomes en raison de leur capacité de néo angiogénèse pathologique. Ce traitement permet la re-fermeture partielle ou complète de la barrière hémato encéphalique, ayant pour conséquence de modifier les données anatomiques et métaboliques en imagerie[17]. Ces traitements sont également à prendre en compte lors de l'interprétation de l'imagerie.

c. Enjeux

Comme nous venons de l'introduire, il existe des nombreuses sources de faux positifs en IRM comme la pseudo progression et la radionécrose[18], ou de faux négatifs comme la modification de la prise de contraste sous traitement anti angiogénique[17] (aspect de pseudo-réponse). Il se pose alors un véritable challenge pour les médecins imageurs devant statuer entre des lésions radio-induites ou une progression tumorale.

Les conséquences thérapeutiques étant radicalement opposées et l'arsenal thérapeutique étant limité, cette distinction est indispensable pour l'adaptation de la prise en charge des patients.

C'est dans ce contexte qu'un complément d'imagerie par TEP (Tomographie par Emission de Positons) aux acides aminés présente tout son intérêt.

La TEP à la ^{18}F-FDOPA, a obtenue l'AMM dans cette indication en 2007, elle bénéficie d'un niveau de recommandation de grade B dans le dernier guideline de l'ESMO et dans le guide bon usage édité par la SFMN et la SFR[5].

II. La TEP à la ^{18}F-FDOPA en neuro-oncologie

1. La ^{18}F-FDOPA

a. Généralités

La DOPA (3,4-dihydroxyphénylalanine) est un acide aminé non protèinogène intermédiaire dans la synthèse des catécholamines.
La L-DOPA est la forme métabolisable par l'organisme. Elle présente des propriétés analogues à son précurseur la tyrosine et sa décarboxylation par la DOPA-décarboxylase produit la dopamine, puis les catécholamines.

b. Indications

La ^{18}F-FDOPA, est un analogue de la DOPA marqué par le fluor 18 développé dans les années 1980.
Ses indications en médecine nucléaire reposent sur son métabolisme dans l'organisme, par exemple :

- En neurologie, elle est utilisée, en tant que précurseur de la Dopamine, comme marqueur des voies nigro-striées pour l'exploration des pathologies neuro-dégénératives.[19]
- En oncologie, elle est utilisée en tant que précurseur des catécholamines pour l'exploration des tumeurs neuro-endocrines[20].
- En neuro-oncologie elle est utilisée en tant qu'acide aminé pour l'exploration des tumeurs cérébrales primitives ou secondaires, par l'intermédiaire de la surexpression du transporteur LAT1 (large neutral amino acid transporteur 1).[21]

c. Avantages

Historiquement, la ^{11}C-Méthionine est l'acide aminé marqué de référence parmi les radiopharmaceutiques dans l'exploration des tumeurs cérébrales. Cependant son marquage au carbone 11 impose la présence d'un cyclotron sur site en raison de sa demi-vie très courte, restreignant son utilisation en pratique clinique.

Becherer et son équipe, ont montré que la ^{18}F-FDOPA avait des propriétés et des performances équivalentes à la ^{11}C-Méthionine dans l'imagerie dans tumeurs cérébrales[22].

Le marquage de la DOPA avec le fluor 18 permet une production centralisée et une livraison plus accessible par les différents centres de médecine nucléaire.

D'autre part la ^{18}F-FDOPA présente l'avantage de pouvoir être utilisée dans plusieurs autres indications, permettant de les regrouper lors d'une même vacation afin de diminuer les coûts et d'augmenter la souplesse d'utilisation.

De plus, la demande globale est plus élevée devant l'intérêt certain de l'examen notamment en neuro oncologie.

2. Les études : diagnostic différentiel entre récidive et radionécrose

Nous nous sommes intéressés dans ce travail aux performances de la TEP à la ^{18}F-FDOPA lors du suivi thérapeutique des patients traités par chirurgie puis radio chimiothérapie pour une tumeur cérébrale primitive de haut grade, afin de distinguer une réelle progression tumorale d'une radionécrose.

La pertinence de cette distinction est fondamentale pour la meilleure prise en charge des patients et représente un véritable challenge pour les médecins imageurs.

a. TEP à la ^{18}F-FDOPA et IRM

L'IRM cérébrale multi paramétrique est actuellement l'examen de référence dans le suivi des patients traités pour une tumeur cérébrale primitive. Elle combine des séquences morphologiques conventionnelles (principalement séquence T1 sans et après injection de

sels de gadolinium et T2 flair), fonctionnelles (telles que la diffusion et la perfusion) et métabolique avec la spectroscopie.

i. TEP à la ^{18}F-FDOPA et IRM morphologique

Classiquement, l'aspect rencontré lors du suivi est celui d'une lésion à proximité de la cavité d'exérèse, rehaussée après injection de gadolinium associée à une zone de nécrose centrale. La prise de contraste traduit la rupture de la barrière hémato encéphalique[23], elle n'est pas synonyme de récidive tumorale pouvant également être un effet secondaire du traitement.

Karunanithi et son équipe ont conclu lors d'une étude prospective sur 26 patients, que la TEP à la ^{18}F-FDOPA avait la même performance diagnostique que l'IRM de contraste pour diagnostiquer la récidive tumorale (respectivement 97.1% contre 80%, p=0.687). Cependant la TEP à la ^{18}F-FDOPA était significativement plus spécifique que l'IRM (88.89% contre 44.4%, p=0.0002)[24].

Une revue de la littérature récente réalisée par le Dr Benarrous Sitbon lors d'une thèse a rapporté que le type de prise de contraste observé dans cette indication n'était pas un paramètre discriminant et ne permettait pas de statuer entre récidive tumorale et radionécrose[7,25].

ii. TEP à la ^{18}F-FDOPA et IRM fonctionnelle

Devant la faible spécificité de la prise de contraste en IRM, plusieurs équipes se sont alors intéressées aux séquences fonctionnelles de l'IRM, comme la diffusion et la perfusion.

L'imagerie de diffusion permet de différencier les tissus en fonction du degré de mobilité des molécules d'eau. La mesure de la diffusion de l'eau est dénommée coefficient apparent de diffusion (ADC). La diffusion des molécules d'eau dépend indirectement de la cellularité du milieu. Plus un tissu est riche en cellules, plus la diffusion des molécules d'eau sera restreinte et plus l'ADC sera bas. Les tissus cancéreux étant constitués d'une prolifération anarchique de cellules, la diffusion de l'eau au sein de ces tissus est réduite.

En 2014, Karavaeva et son équipe ont montré une corrélation inverse entre la ^{18}F-FDOPA et l'ADC dans les récidives tumorales des gliomes. En effet les voxels des lésions captant plus intensément la ^{18}F-FDOPA correspondaient aux voxels présentant une restriction de la diffusion avec un ADC bas[26].

La force de cette étude résidait dans la comparaison des données de l'imagerie aux données histologiques pour l'ensemble de l'échantillon étudié.

De plus ils ont montré que cette corrélation inverse entre TEP à la ^{18}F-FDOPA et ADC était également significativement associée à un index mitotique plus élevé (Ki67%) des tumeurs reséquées.

L'imagerie de perfusion vise à étudier la microcirculation. Dans le cadre de l'imagerie en neuro-oncologie, le paramètre le plus communément utilisé en imagerie de perfusion est le volume sanguin relatif (r VSC) obtenu à partir de séquence T2*, reflet de la néo-angiogénèse tumorale.

Classiquement, les courbes de perfusion montrent un r VSC augmenté en cas de récidive et faible lors d'une radionécrose[27].

En 2015, Cicone et son équipe ont montré que les informations diagnostiques apportées par la TEP à la ^{18}F-FDOPA étaient substantiellement différentes des informations apportées par la mesure du r VSC en IRM[28].

En effet les volumes métaboliques tumoraux mesurés lors des récidives étaient significativement plus grands en TEP à la ^{18}F-FDOPA que les volumes de perfusion obtenus en IRM par la mesure du r VSC (volume F-DOPA moyen de 11.44ml contre 1.04ml r VSC, $p<0.00001$).

D'autre part les auteurs suggéraient que la TEP à la ^{18}F-FDOPA serait plus à même de différencier le tissu cérébral normal du tissu cérébral tumoral par rapport au r VSC en IRM. Cependant il s'agit d'une donnée déduite, non prévue dans l'analyse statistique initiale.

b. TEP à la ^{18}F-FDOPA et autres radiopharmaceutiques

i. TEP à la ^{18}F-FDOPA et TEP au ^{18}F-FDG

Le ^{18}F-FDG est le radiopharmaceutique le plus couramment utilisé en médecine nucléaire. Il fut également le premier étudié pour l'exploration des tumeurs cérébrales primitives[29]. Très rapidement des limites sont apparues notamment en raison de l'importante fixation physiologique du parenchyme cérébral qui est responsable d'un rapport signal sur bruit parfois faible gênant l'exploration des lésions cérébrales.

En 2006, Chen et son équipe rapportaient des performances globales du ^{18}FDG plus faibles dans l'exploration des tumeurs cérébrales par rapport à la ^{18}FDOPA. Ils évoquaient d'ores et déjà la forte capacité de la ^{18}F-FDOPA à distinguer le parenchyme cérébral sain des lésions de radionécrose ($p=0.00001$)[30].

En 2013, Karunanithi et son équipe confirmaient ce résultat lors d'une étude prospective avec des valeurs de sensibilité, spécificité et des performances diagnostiques significativement supérieures de la ^{18}F-FDOPA par rapport au ^{18}F-FDG (respectivement 47.6%, 100% et 60.7% contre 100%, 85.7% et 96.4%)[31].

ii. TEP à la ^{18}F-FDOPA et TEP à la ^{18}F-FET

La ^{18}F-FET est un radiopharmaceutique fluoré analogue de la L-tyrosine (un acide aminé protéinogène).

En 2014, deux équipes ont comparé la TEP à la ^{18}F-FDOPA et TEP à la ^{18}F-FET, et ont conclu que les deux radiopharmaceutiques avaient des résultats concordants lors de l'analyse visuelle[32,33].

Lapa et son équipe, rapportaient cependant des valeurs de SUV significativement plus élevées avec la ^{18}F-FET lors de l'analyse quantitative, alors que l'étude de Kratochwil rapportait un meilleur rapport signal sur bruit avec la ^{18}F-FDOPA.

3. Métabolisme et cinétique de captation de la ^{18}F-FDOPA

a. Métabolisme

Dans l'organisme la ^{18}F-FDOPA peut être métabolisée soit :

- par l'aromatic amino-acid decarboxylase périphérique (AAADp) en ^{18}F-Fluorodopamine (^{18}F-FDA), produit ne passant pas la barrière hémato-encéphalique
- par la COMT en méthyl-18F-FDOPA (^{18}F-OMFD), passant la barrière hémato encéphalique et contribuant au bruit de fond cérébral

Au niveau des striata elle est transformée en ^{18}F-Fluorodopamine par l'aromatic amino-acid decarboxylase centrale (AAADc) puis est stockée dans les vésicules présynaptiques.
Dans les tumeurs cérébrales, la ^{18}F-FDOPA est transportée depuis le sang dans les cellules tumorales par le transporteur LAT1. Elle n'est pas intégrée au métabolisme protéique et n'est donc pas transformée en ^{18}F-FDA.
Son devenir est ensuite mal connu.

b. Cinétique

Schiepers et son équipe ont étudié la cinétique de captation de la ^{18}F-FDOPA en réalisant des acquisitions dynamiques depuis les premières minutes jusqu'à 75 minutes après l'injection[34].
Ils ont défini des courbes de fixation de la ^{18}F-FDOPA en fonction du temps avec :

- Pour les striatas, une courbe atteignant plateau en moyenne après 37,5 minutes.
- Pour les tumeurs gliales de bas grade, une cinétique de captation plus lente avec un maximum en moyenne à 15 minutes, puis un wash out lent.
- Pour les tumeurs gliales de haut grade, une cinétique de captation rapide avec un maximum après 12,7 minutes, suivie d'un wash-out rapide.

De manière similaire, Gonzàles-Forero et son équipe ont conclu qu'une double acquisition dynamique en TEP à la ^{18}F-FDOPA permettait d'affiner la caractérisation tumorale et notamment concernant le grade de malignité (cinétique de captation rapide avec pic précoce à 10 minutes pour les lésions de haut grade de malignité et captation plus lente

avec un pic entre 60 et 90 minutes pour les lésions bénignes ou de bas grade de malignité)[35].

Pöpperl et son équipe, ont également mis en évidence des cinétiques de captation propre en fonction du grade tumoral des tumeurs cérébrales, mais pour un autre acide aminé marqué, la ^{18}F-FET[36].

Plusieurs équipes ont émis des hypothèses biologiques quant à l'explication de ce phénomène de wash-out impliquant notamment la rupture de la barrière hémato encéphalique pour les tumeurs gliales de haut grade alors que dans les tumeurs de bas grade de malignité l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique expliquerait la rétention du radiopharmaceutique (ou l'absence de wash-out). Cependant les mécanismes biologiques sont encore mal connus.

Néanmoins, l'étude de ce phénomène de wash-out semble être un outil prometteur dans l'exploration des tumeurs cérébrales de haut grade.
Il n'existe pas à notre connaissance d'étude ayant exploité la comparaison d'acquisitions dynamiques comme un outil diagnostique ou pronostique dans le suivi des patients traités pour une tumeur gliale de haut grade.

ARTICLE

I. Introduction

Le glioblastome est la forme histologique la plus fréquente des tumeurs cérébrales primitives[1] dont le pronostic est aussi le plus sombre, 3 à 6 mois de survie moyenne en l'absence de traitement et environ 18 mois de survie après traitement[4].

Depuis 2005, Stupp et son équipe ont proposé un protocole de traitement par radio-chimiothérapie concomitante après chirurgie, qui a montré un gain significatif sur la survie. Cette séquence thérapeutique est devenue le protocole de référence en première ligne thérapeutique[5].

La complication redoutée de ce protocole de traitement est la radionécrose, phénomène nécrotico-inflammatoire lié à la toxicité de la radiothérapie d'autant plus qu'elle est potentialisée par la chimiothérapie[7,8].

Cependant, la récidive des glioblastomes est quasi constante malgré un traitement agressif d'emblée[9].

Actuellement le suivi en imagerie des patients traités pour une tumeur cérébrale primitive repose essentiellement sur l'IRM multiparamétrique réalisée environ tous les 3 mois[11].

Malgré les nombreux paramètres technologiques apportés par l'IRM multiparamétrique, le diagnostic différentiel entre progression tumorale et radionécrose ou pseudo progression peut être délicate[37,21,24,11].Néanmoins cette distinction est essentielle pour l'adaptation de la prise en charge des patients, les conséquences thérapeutiques étant radicalement opposées et l'arsenal thérapeutique étant limité.

C'est dans ce contexte qu'un complément d'imagerie moléculaire par TEP présente tout son intérêt.

Le ^{18}F-FDG est le radiopharmaceutique le plus communément utilisé en médecine nucléaire. Cependant, sa sensibilité dans l'étude des tumeurs cérébrales est plus faible en

raison de l'importante fixation physiologique du parenchyme cérébral sain ne permettant pas d'obtenir un rapport signal sur bruit suffisant[29].

Parmi les radiopharmaceutiques présentant une faible fixation par le parenchyme cérébral sain on trouve les acides aminés marqués.

Le plus fréquemment étudié est la ^{11}C-Méthionine (^{11}C-MET). Son marquage au carbone 11 imposant la présence d'un cyclotron sur site en raison de sa demi-vie très courte, restreint son utilisation en pratique clinique.

Il existe des analogues des acides aminés marqués au fluor 18, présentant l'avantage d'avoir une demie plus longue (110 minutes), comme par exemple la ^{18}F-Fluoro-ethyl-tyrosine (^{18}F-FET) et la ^{18}F-Fluoro-dopa (^{18}F-FDOPA).

Plusieurs équipes ont montré des performances diagnostiques similaires de la ^{18}F-FDOPA par rapport à la ^{11}C-MET et à la ^{11}F-FET (sensibilité globale variant de 85% à 100%, spécificité globale de 89% à 100%)[22,32,33] mais également des performances supérieures par rapport au ^{18}F-FDG[38].

D'autre part la ^{18}F-FDOPA a fait preuve de son intérêt diagnostique dans le suivi des tumeurs cérébrales primitives pour la détection des récidives. Elle a obtenue l'AMM dans cette indication en 2007.

Par ailleurs, la ^{18}F-FDOPA est fixée de manière physiologique au niveau du striatum, ce qui permet d'avoir un niveau de fixation physiologique interne utilisable comme point de comparaison avec la fixation tumorale chez un même patient.

De plus, et d'après les données de la littérature nous savons qu'il existe une cinétique de captation particulière de la ^{18}F-FDOPA en fonction du temps, à la fois par les structures anatomiques normales comme les striata (courbe en plateau à 37.5 minutes), mais également par les tumeurs cérébrales (courbe ascendante puis wash-out rapide à 12.7 minutes, pour les tumeurs de haut grade) [34]. L'étude de ce phénomène de wash-out semble être un outil prometteur dans l'exploration des tumeurs cérébrales.

Il a notamment été étudié par Gonzàlez-Forero et son équipe pour la caractérisation du grade tumoral de malignité[35]. Cependant les mécanismes biologiques à son origine sont encore mal connus.

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude ayant exploité la comparaison d'acquisitions dynamiques comme un outil diagnostique ou pronostique dans le suivi des patients traités pour une tumeur gliale de haut grade.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'apport diagnostique et pronostique des acquisitions dynamiques (au temps précoce et tardif) en TEP à la ^{18}F-FDOPA lors du suivi des patients traités par chirurgie puis radio-chimiothérapie pour une tumeur cérébrale de haut grade.

II. Matériel et méthode

1. Population

Les patients ont été inclus prospectivement depuis le mois d'aout 2012 jusqu'au mois de novembre 2016 dans le service de médecine nucléaire du centre Antoine Lacassagne à Nice, en France.

Tous les patients ont bénéficié d'une IRM multiparamétrique et d'un complément d'investigation par TEP à la ^{18}F-FDOPA dans l'indication de suspicion de récidive ou de radio nécrose.

Les critères d'inclusion étaient : une histologie prouvée de tumeur cérébrale primitive de haut grade de malignité traitée par radio-chimiothérapie combinée après chirurgie. Il était systématiquement notifié si les patients avaient bénéficié d'un traitement anti-angiogénique.

Les critères d'exclusion étaient : une histologie de bas grade de malignité, les antécédents de néoplasie cérébrale secondaire, ou une séquence thérapeutique autre que le protocole Stupp.

2. TEP à la ^{18}F-FDOPA

a. Protocole d'acquisition de la TEP à la ^{18}F-FDOPA

Il était demandé à chaque patient de respecter un jeûne protéique d'au moins 4 heures et d'arrêter tout éventuel traitement par L-DOPA 24 heures avant l'examen. Une prémédication par 100mg de Carbidopa[39] était donnée une heure avant l'injection du radiopharmaceutique, en l'absence de contre-indication. Les recommandations et les consignes de radioprotection ont été données à chaque patient avant la réalisation de l'examen.

Ensuite, une injection intra veineuse de 2MBq/kg de ^{18}F-FDOPA était effectuée.

Deux séries d'acquisitions TEP centrées sur l'encéphale étaient réalisées 20 minutes (images précoces) puis 90 minutes (images tardives) après l'injection.
Les acquisitions ont été effectuées sur le même appareil TEP/TDM Biograph mCT (Siemens Healthineers, Erkangen, Germany).
La tomodensitométrie a été effectuée avec 120kV et 80mA pour corriger de l'atténuation.
Les images ont été reconstruites selon le protocole OSEM (24 subsets, 4 itérations) avec correction d'atténuation, de diffusés et fortuits, mais sans correction de réponse impulsionnelle ni correction du temps de vol.
Pour l'ensemble des patients les images TEP ont été fusionnées avec l'IRM réalisée dans le cadre de leur suivi régulier en imagerie.

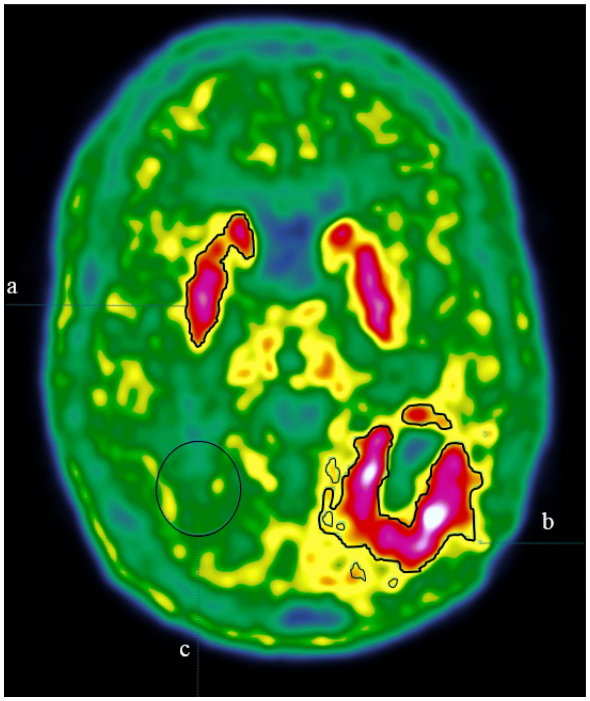
b. Quantification de l'intensité de fixation de la ^{18}F-FDOPA

L'analyse des images ^{18}F-FDOPA en TEP a été réalisée via la console SyngoVia (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Les données ont été relevées en utilisant les outils d'isocontours du logiciel. Les Standards Uptake Values (SUV) ont été calculées par rapport au poids du patient.

Pour chaque évaluation de patient, il a été mesuré au temps précoce et au temps tardif la SUVmax, la SUVpeak, la SUVmean et le volume métabolique tumoral (MTV) de la lésion.
Afin de normaliser ces intensités de fixation il a été également mesuré ces mêmes valeurs pour chaque striatum controlatéral à la lésion ainsi que la SUVmean du bruit de fond cérébral (BdF) (VOI de 10cm^3 en miroir de la lésion au niveau du parenchyme cérébral sain).

Nous avons déterminé l'isocontour de chaque lésion en utilisant un seuil correspondant à 75% de la SUVpeak du striatum controlatéral. Ce seuil a été défini de manière à délimiter au mieux les contours des lésions selon les résultats de notre propre expérience et de façon à permettre une délinéation standardisée reproductible, non opérateur dépendant (Figure 1).

Figure 1. Exemple de délinéation des VOI pour l'analyse semi quantitative de la TEP à la ^{18}F-FDOPA sur les images à 20 et 90 minutes.

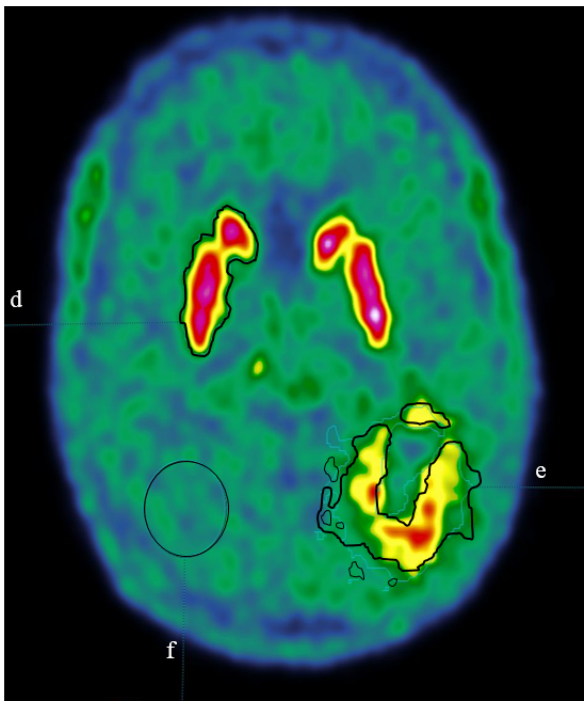


Images à 20 minutes

a : Le VOI contour la totalité du striatum controlatéral à la lésion

b : Le VOI contour la totalité de la lésion suivant un seuil égal à 75% de la SUVpeak du striatum

c : VOI sphérique de 10cm^3 en miroir de la lésion pour l'évaluation du bruit de fond cérébral



Images à 90 minutes

d : Le VOI contour la totalité du striatum controlatéral à la lésion

e : Le VOI contour la totalité de la lésion suivant les contours obtenus sur les images à 20 minutes

f : VOI sphérique de 10cm^3 en miroir de la lésion pour l'évaluation du bruit de fond cérébral, au même niveau que sur les images à 20 minutes

c. Interprétation des images : qualitative et semi quantitative

Une première évaluation visuelle par un médecin nucléaire junior était réalisée en aveugle des résultats cliniques des patients. Une seconde lecture par un médecin nucléaire sénior était effectuée en cas de difficultés (par exemple lésion proche du striatum) ou en cas de doute pour le médecin nucléaire junior.
La TEP à la ^{18}F-FDOPA était interprétée positive pour la récidive quand la fixation de la lésion était égale ou supérieure à la fixation physiologique striatale sur les images précoces (niveau 2 ou 3 de l'échelle de Lizarraga)[40,41.]

Une seconde évaluation semi quantitative était ensuite réalisée sur les images précoces et sur les images tardives (Cf paragraphe II,2,b).
A partir de données relevées, des rapports ont été calculés notamment : le rapport des SUVmax, SUVmean, SUVpeak de la lésion par rapport à ceux du striata (L/S), des SUVmax, SUVmean, SUVpeak de la lésion par rapport au SUVmean du bruit de fond cérébral (L/BdF). Enfin des calculs du wash-out des différentes valeurs rapportées à 20 et 90 minutes ont été effectués.

3. Référence standard

La référence standard était portée par l'histologie lorsque qu'une ré intervention avait pu être réalisée. Dans le cas contraire, le suivi radiologique conformément aux données de la littérature, selon un délai minimum 3 mois servait de référence.

4. Analyse statistique

Les comparaisons statistiques ont été réalisées en utilisant les tests de Chi-2 et log-rank pour l'analyse des variables censurées. Le test de rang selon Wilcoxon a été utilisé pour l'analyse des variables quantitatives. La significativité statistique était atteinte lorsque $p < 0,05$. Toutes les analyses statistiques étaient réalisées avec une hypothèse bilatérale. Le

logiciel IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 16 a été utilisé pour les calculs statistiques.

Les courbes de ROC ont été utilisées pour détecter les variables les plus sensibles et les plus spécifiques pour discriminer entre radionécrose et rechute tumorale.

La survie sans progression et la survie globale) ont été déterminées par analyse de Kaplan-Meier et comparées par test de log-rank.

Le délai jusqu'à la survenue d'un évènement a été calculé à partir du dernier jour de traitement par radiothérapie.

Pour l'analyse des variables quantitatives un seuil a été fixé à la valeur médiane pour les analyses de log-rank et de régression de Cox. Une analyse par log-rank a été effectuée dans le but d'identifier les potentiels facteurs pronostiques corrélés au devenir (analyse univariée). Une analyse de régression de Cox a été pratiquée pour l'évaluation de l'indépendance des facteurs corrélés à la survie sans progression et la survie globale (analyse multi variée).

5. Ethique

Notre travail s'intègre sous la forme d'une étude ancillaire au projet de recherche IMOTEP (numéro ANSM ID-RCB : 2013-A01123-42 et numéro ClinicalTrial NCT02022800, avis favorable du CPP le 02.09.2013), une étude prospective mono centrique, sous la conduite de la RCP de neuro oncologie de Nice. Les patients ont été informés et ont donné leur consentement à l'utilisation de leurs données.

III. Résultats

1. Caractéristique de la population

35 patients ont été inclus correspondant à un total de 60 évaluations TEP à la ^{18}F-FDOPA. L'âge médian au moment du diagnostic était de 60 ans [32 – 71]. Les caractéristiques démographiques de la population sont résumées dans le Tableau 1.

Tous les patients présentaient une tumeur cérébrale primitive de haut grade (34 glioblastomes et 1 oligoastrocytome aplasique de grade III).

Tous ont été traités suivant le protocole de référence selon Stupp, par chirurgie puis radio chimiothérapie combinée.

63% des patients étaient considérés en résection complète R0 après chirurgie, définie sur l'IRM réalisée en post opératoire.

La dose médiane d'irradiation était de 60 grays (échelonnée de 22 à 66 Gy). Cinq patients ont bénéficié d'une ré irradiation stéréotaxique pour une récidive locale, à hauteur de 25 grays.

Tous les patients ont bénéficié d'une IRM multiparamétrique et d'une TEP à la ^{18}F-FDOPA dans l'indication de suspicion de récidive ou de radio nécrose, dans un délai moyen 7.5 jours entre les deux examens.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques de la population à l'étude.

Caractéristiques		**Nombre**	**Pourcentage**
Sexe	Homme	20	57
	Femme	15	43
Age	<50 ans	5	14
	>50ans	30	86
Histologie	Glioblastome	34	97
	Oligostrocytome anaplasique	1	3
Mutation	MGMT > 10%	20 (missing 5)	
	IDH1 muté	2 (missing 5)	
Traitement	Chirurgie + RT-CT	35	100
	+ Anti-angiogénique	8	23
Type de chirurgie	Complète	22	63
	Incomplète	8	14
	Biopsie	5	23

2. Suivi

Le suivi médian était de 41.6 mois (échelonné de 5.1 à 81.2 mois). Les données des patients ont été censurées à partir de la date du décès ou de la date de dernière nouvelle disponible.

Le taux de survie sans progression était de 54.3% à 6 mois, 34.3% à 1an, 25.1% à 2ans et 9.6% à 3ans.

Le taux de survie globale était de 97.1% à 6 mois, 76.5% à 1 an, 38.7% à 2ans et 22.1% à 3ans.

Lors du suivi, quinze patients (43%, correspondant à 22 évaluations TEP à la ^{18}F-FDOPA) ont bénéficié d'une ré-intervention chirurgicale, confirmant la récidive pour 14/15 d'entre eux (2 évaluations faussement positives de la TEP à la ^{18}F-FDOPA).

Pour le reste de la population étudiée (57%, correspondant à 38 évaluations), la répétition des examens d'imagerie notamment des IRM a servi de référence standard.

3. Résultats de la TEP à la ^{18}F-FDOPA.

Dans la population globale, la TEP à la ^{18}F-FDOPA a été considérée comme positive pour la récidive dans 50/60 évaluations (Figure 2), et négative dans 10/60 (Figure 3).

Dans la population de patients réopérés, elle a été considérée comme positive pour la récidive dans 100% des évaluations.

La sensibilité de la TEP à la ^{18}F-FDOPA était de 95.8% et la spécificité de 72.7% pour l'ensemble des évaluations.

Le Tableau 2 résume les taux de vrai positif, faux positif, vrai négatif et faux négatif de la TEP à la ^{18}F-FDOPA dans les deux types de populations.

Tableau 2. Résultats de la TEP à la ^{18}F-FDOPA à 20 minutes : récidive / radionécrose

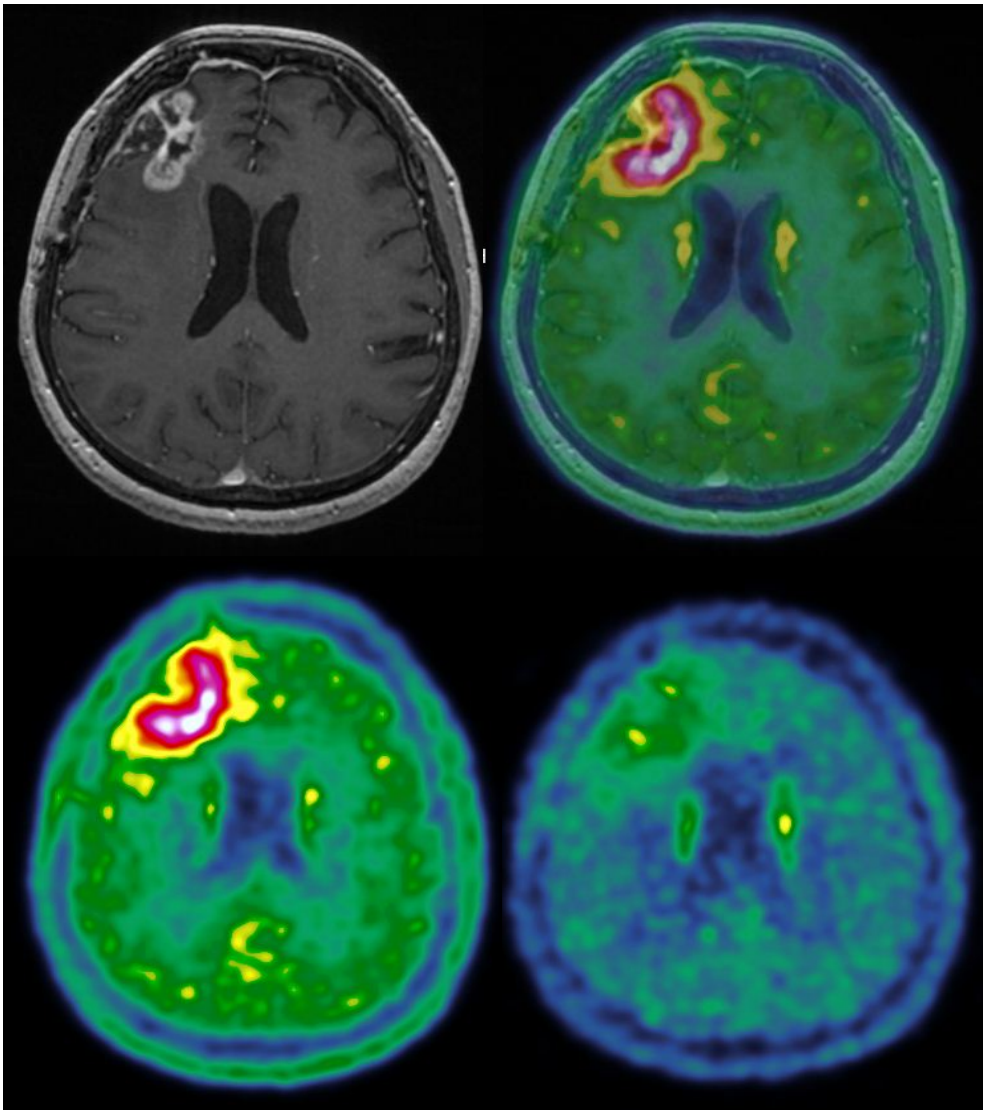
	Population globale (n=60)	**Population réopérée (n=22)**
VP	47	20
FP	3	2
VN	8	0
FN	2	0

VP vrai positif, FP faux positif, VN vrai négatif, FN faux négatif

n= nombre d'évaluation TEP à la ^{18}F-FDOPA

La TEP à la ^{18}F-FDOPA était concordante avec les résultats de l'IRM dans 93.8% des évaluations considérées en récidive et dans 63.6% des évaluations considérées comme négative pour la récidive (corrélation entre les deux examens évaluée à 0.59, $p<0.001$).

Figure 2. Exemple de récidive confirmée histologiquement chez une patiente de 44 ans, ayant bénéficié d'une chirurgie complète pour un glioblastome puis d'une radio-chimiothérapie selon le protocole Stupp.



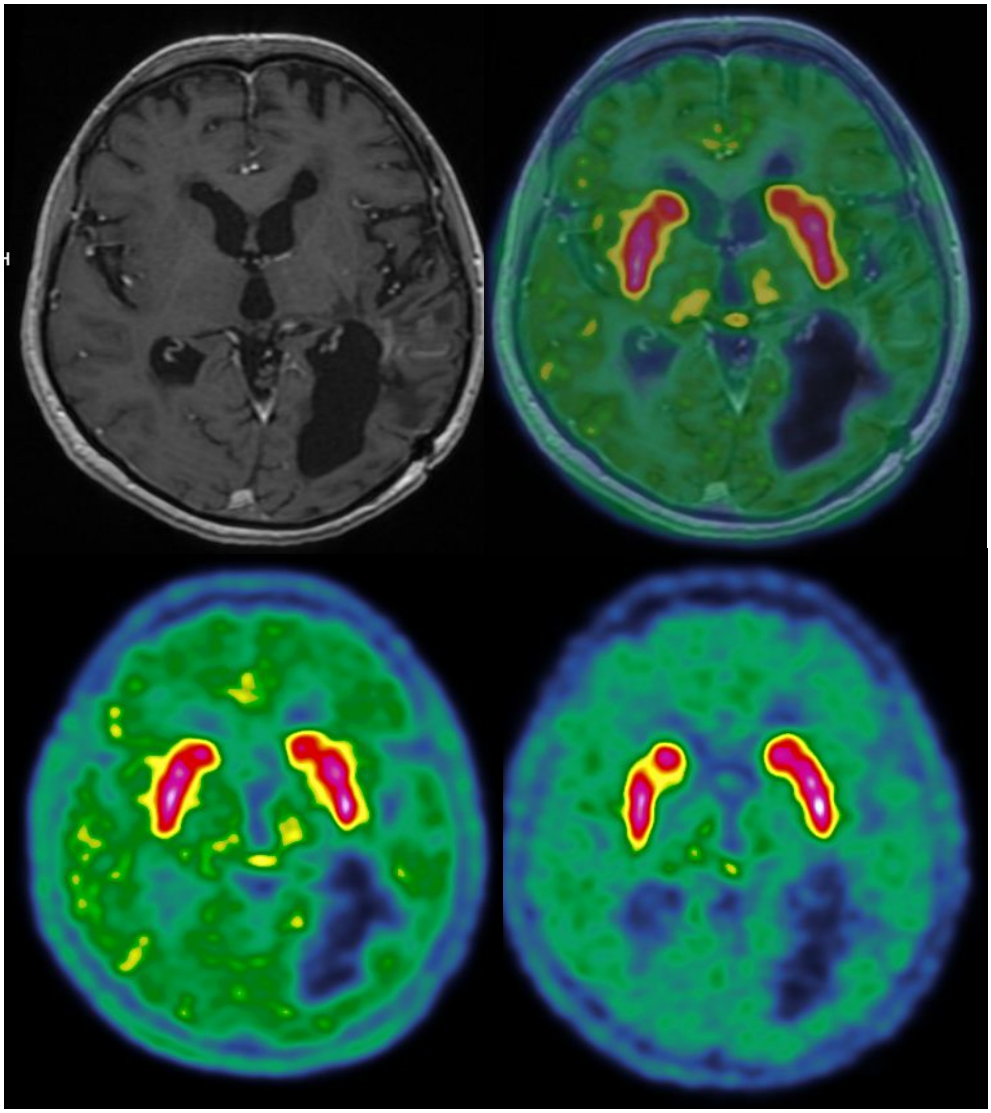
a : IRM séquence T1 après injection de gadolinium, prise de contraste en périphérie de la cavité opératoire frontale droite.

b : Image de fusion IRM T1 gadolinium et TEP ^{18}F-FDOPA, hyperfixation intense en périphérie de la cavité opératoire frontale droite.

c : TEP à la ^{18}F-FDOPA à 20 minutes, hyperfixation intense en périphérie de la cavité opératoire frontale droite.

d : TEP à la ^{18}F-FDOPA à 90 minutes, absence d'hyperfixation en périphérie de la cavité opératoire frontale droite.

Figure 3. Exemple de radionécrose chez une patiente de 42 ans, ayant bénéficié d'une chirurgie complète pour un glioblastome puis d'une radio-chimiothérapie selon le protocole Stupp. Le suivi en imagerie à 84 mois confirme l'absence de récidive.



a : IRM séquence T1 après injection de gadolinium, absence de prise de contraste en périphérie de la cavité opératoire pariétale gauche.

b : Image de fusion IRM T1 gadolinium et TEP ^{18}F-FDOPA, absence d'hyperfixation en périphérie de la cavité opératoire pariétale gauche.

c : TEP $^{18-}$F-FDOPA à 20 minutes, absence d'hyperfixation en périphérie de la cavité opératoire pariétale gauche.

d : TEP ^{18}F-FDOPA à 90 minutes, absence d'hyperfixation en périphérie de la cavité opératoire pariétale gauche.

4. Analyse semi quantitative

La comparaison des paramètres quantitatifs (SUVmax et SUVmean) a montré une augmentation de la captation significative de la ^{18}F-FDOPA par les striatas entre les images à 20 et 90 minutes (p=0.0001). Inversement elle montrait un wash-out significatif pour la lésion tumorale entre les images à 20 et 90 minutes (p=0.0001).

L'analyse des courbes ROC a montré que seules les données quantitatives mesurées sur les images précoces à 20 minutes avaient un apport diagnostique significatif. Les paramètres relevés sur les images tardives à 90 minutes n'apportaient pas de gain diagnostique significatif.

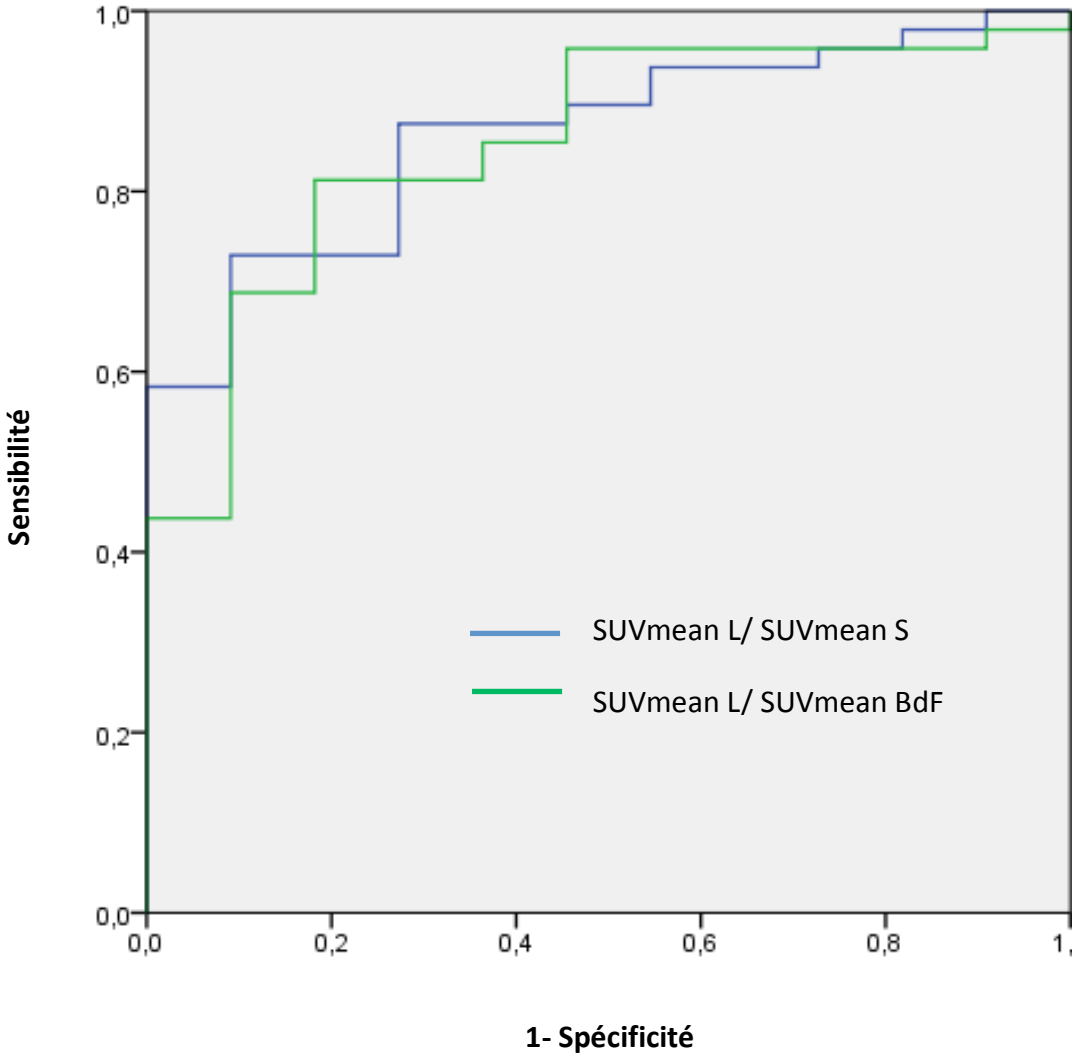
Parmi ces données, les rapports des SUVmean L/ SUVmean S et SUVmean L/ SUVmean BdF étaient les plus discriminantes pour le diagnostic différentiel entre récidive et radionécrose (respectivement AUC 0.863 et 0.858).

Un rapport SUVmean L/ SUVmean S de 1.2 rapportait une sensibilité et une spécificité de 87.5% et 72.7%.

Un rapport SUVmean L/ SUVmean BdF de 1.6 rapportait une sensibilité et une spécificité de 81.3% et 81.8%.

Les résultats sont rapportés dans la figure 2.

Figure 2. Courbes ROC des analyses semi quantitatives en TEP à la ^{18}F-FDOPA pour le diagnostic différentiel entre récidive et radionécrose, sur les images précoces (20 minutes).



5. Analyse de survie

a. Analyse de survie sans progression

Lors de l'analyse univariée, il existait une association significative entre les paramètres relevés sur les images précoces à 20 minutes et la survie sans récidive à 2 ans notamment pour le volume métabolique tumoral (MTV, p=0.005), les rapports SUVmean L/ SUVmean BdF (p=0.007), SUVmax L/ SUVmean BdF (p=0.001), de SUVmax L/ SUVmax S (p=0.003), (Tableau 3).

Les patients présentant une récidive tumorale avec un volume métabolique tumoral élevé avaient une survie plus faible que ceux pour lesquels le MTV était plus faible. (Figure 4)

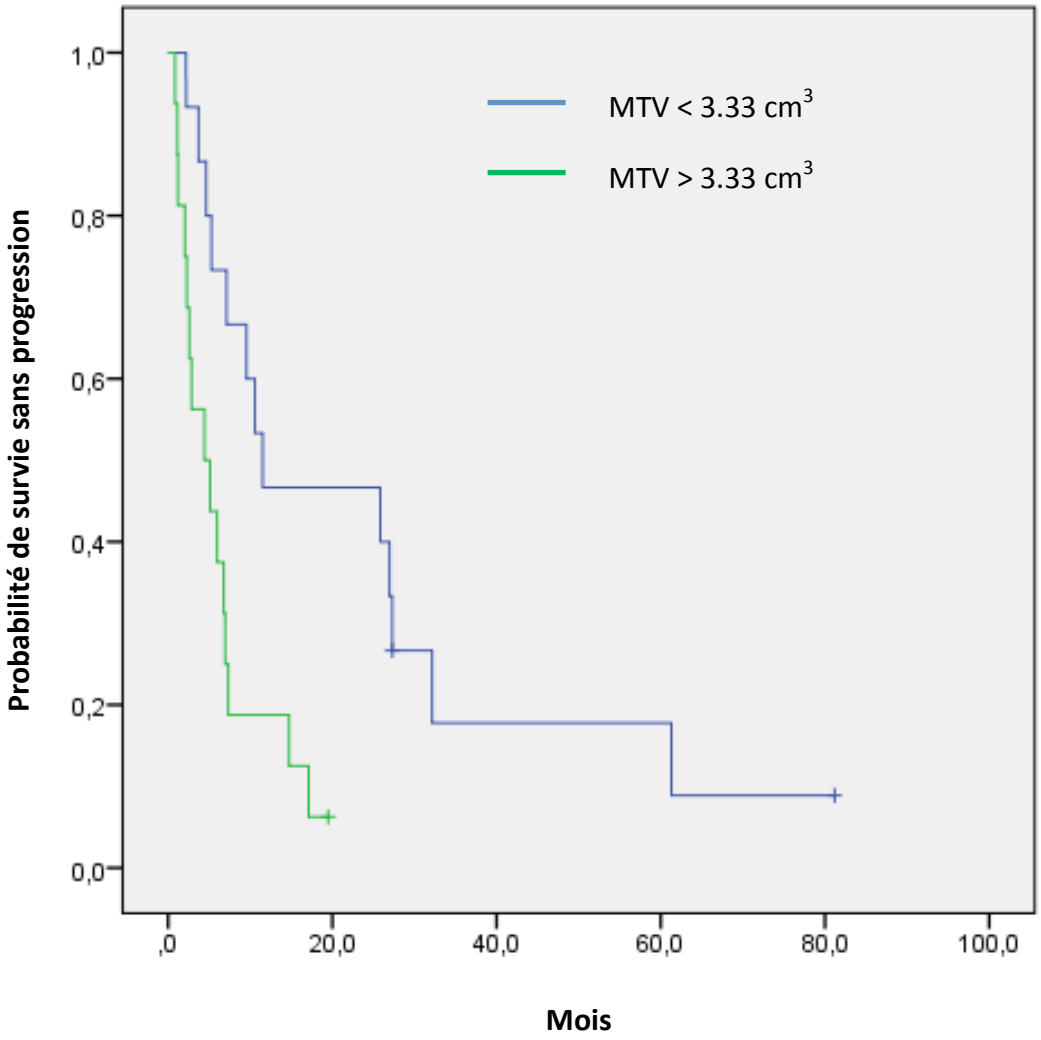
Il n'existait pas d'association significative entre les paramètres démographiques classiques (sexe, statut MGMT, ou la qualité de la résection chirurgicale) ni entre les paramètres relevés sur les images tardives à 90 minutes et la survie sans progression à 2 ans.

Lors de l'analyse multivariée seul le MTV de la lésion mesuré à 20 minutes a été considéré comme un facteur de risque statistiquement significatif influant sur la survie sans progression. La figure 3 montre les courbes de survie sans progression stratifiées selon la valeur médiane du MTV (3.33cm^3). Les patients dont le MTV était supérieur à 3,33cm^3 avait une survie sans progression significativement plus courte que les patients dont le MTV était inférieur à 3,33cm^3 (p=0,02 et RR=0,32 [0,12-0,86]).

Tableau 3. Résultats du test Log-Rank et de la régression de Cox pour prédire la survie sans progression à 2 ans.

	Variables	p	Risque Relatif
Sexe	Homme	0.3	
	Femme		
MGMT	< 10%	0.19	
	> 10%		
Type de chirurgie	Complète	0.8	
	Incomplète		
Paramètres à 20 min	MTV	**0.005**	**0,32 [0,12-0,86]**
	SUVmax L/ SUVmax S	**0.003**	
	SUVmax L/ SUVmean S	0.003	
	SUVmax L/ SUVmean BdF	**0.001**	
	SUVpeak L/ SUVpeak S	0.001	
	SUVpeak L/ SUVmean BdF	0.003	
	SUVmean L/ SUVmean S	0.02	
	SUVmean L/ SUVmean BdF	**0.007**	
Paramètres à 90 min	SUVmax L/ SUVmax S	0.07	
	SUVmax L/ SUVmean S	0.14	
	SUVmax L/ SUVmean BdF	0.2	
	SUVpeak L/ SUVpeak S	0.5	
	SUVpeak L/ SUVmean BdF	0.13	
	SUVmean L/ SUVmean S	0.2	
	SUVmean L/SUVmean BdF	0.06	
Wash out	SUVmax L	0.6	
	SUVmean L	0.9	
	SUVmax L/ SUV max S	0.7	
	SUVmax L/ SUVmean S	0.8	
	SUVmax L/ SUVmean BdF	0.9	
	SUVmean L/ SUVmean S	0.4	
	SUVmean L/ SUVmean BdF	0.4	

Figure 3. Courbes selon Kaplan-Meier de survie sans progression après la TEP à la ^{18}F-FDOPA stratifiées selon le MTV: les patients présentant une récidive dont le MTV est supérieur à la médiane soit 3,33 cm^3 ont une survie sans progression plus courte que les patients dont le MTV est inférieur à 3,33cm^3 (p=0,02).



b. Analyse de survie globale

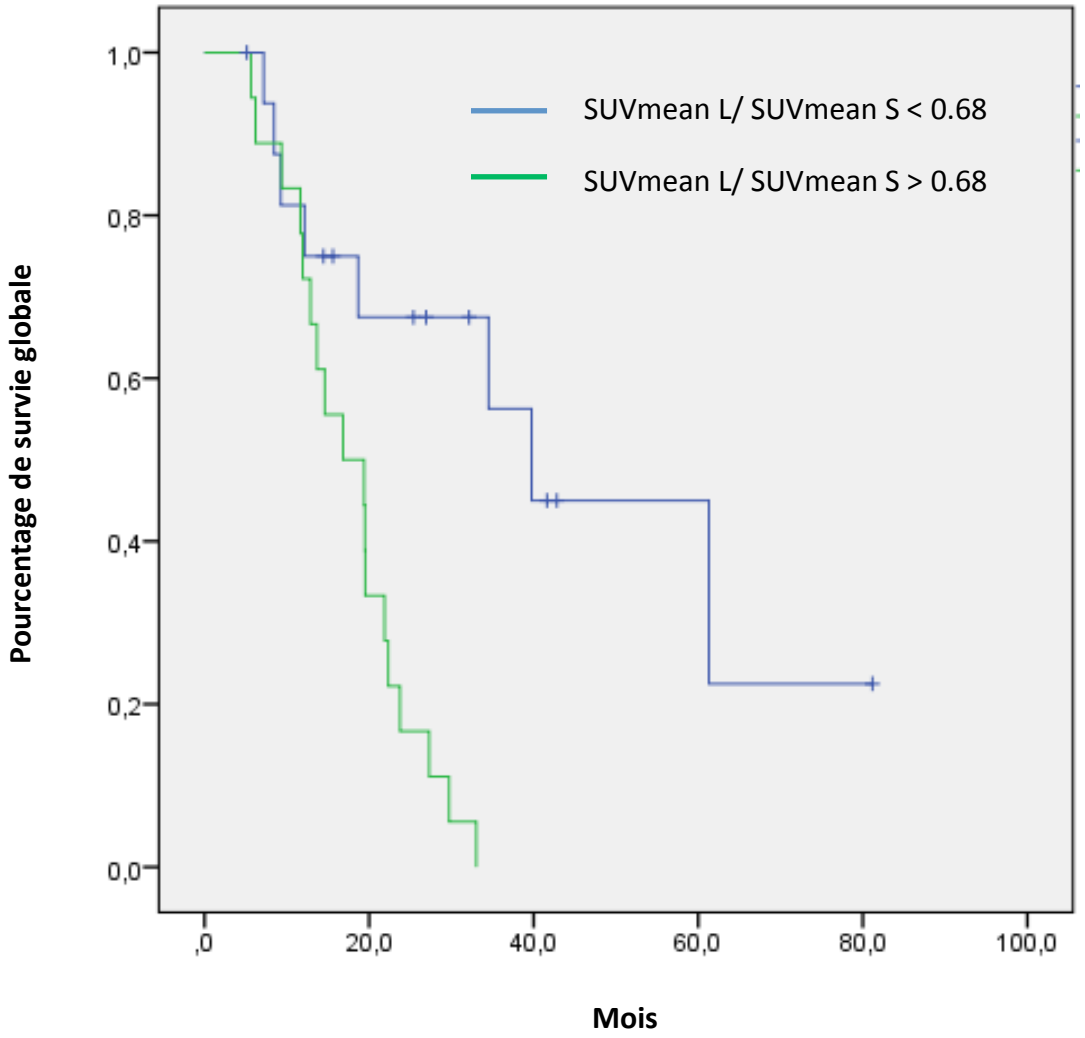
Lors de l'analyse univariée, il existait une association significative entre les paramètres relevés sur les images tardives à 90 minutes et la survie globale notamment pour les rapports de SUVmean L/ SUVmean S (p= 0.001), SUVmean L/ SUVmean BdF (p=0.04) et le wash-out des SUVmean des lésions (p=0.01) (Tableau 4).
A l'inverse il n'existait aucune corrélation statistique entre les paramètres relevés sur les images précoces à 20 minutes.

Lors de l'analyse multivariée seul le rapport SUVmean L/ SUVmean S à 90 minutes était corrélé à la survie globale (p=0.02 et RR=0.12 95%CI [0.02-0.73]). La figure 4 représente les courbes de survie globales stratifiées selon la valeur médiane du rapport SUVmean L/ SUVmean S à 90 minutes. Les patients dont ce rapport était supérieur à la médiane soit 0.68 avaient une survie globale significativement plus courte que les patients pour lesquelles ce rapport est inférieur à 0.68.

Tableau 4. Résultats du test Log-Rank et de la régression de Cox pour prédire la survie globale.

	Variables	p	Risque Relatif
Sexe	Homme	0.17	
	Femme		
MGMT	< 10%	0.01	
	> 10%		
Type de chirurgie	Complète	0.07	
	Incomplète		
Paramètres à 20 min	MTV	0.15	
	SUVmax L/ SUVmax S	0.8	
	SUVmax L/ SUVmean S	0.8	
	SUVmax L/ SUVmean BdF	0.3	
	SUVpeak L/ SUVpeak S	0.7	
	SUVpeak L/ SUVmean BdF	0.4	
	SUVmean L/ SUVmean S	0.8	
	SUVmean L/ SUVmean BdF	0.4	
Paramètres à 90 min	SUVmax L/ SUVmax S	0.4	
	SUVmax L/ SUVmean S	0.6	
	SUVmax L/ SUVmean BdF	0.2	
	SUVpeak L/ SUVpeak S	0.5	
	SUVpeak L/ SUVmean BdF	0.6	
	SUVmean L/ SUVmean S	**0.001**	**0.12 [0.02-0.73]**
	SUVmean L/SUVmean BdF	**0.04**	
Wash out	SUVmax L	0.07	
	SUVmean L	**0.01**	
	SUVmax L/ SUV max S	0.02	
	SUVmax L/ SUVmean S	0.03	
	SUVmax L/ SUVmean BdF	0.5	
	SUVmean L/ SUVmean S	0.06	
	SUVmean L/ SUVmean BdF	0.7	

Figure 4. Courbes selon Kaplan-Meier de survie globale après la TEP à la ^{18}F-FDOPA stratifiées selon le rapport SUVmean L/ SUVmean S à 90 minutes : les patients présentant une récidive dont ce rapport est supérieur à la médiane soit 0.68 ont une survie globale plus courte que les patients dont ce rapport est inférieur à 0.68 (p=0,02).



IV. Discussion

Notre étude confirme la valeur diagnostique de la fixation tumorale de la ^{18}F-FDOPA lorsqu'elle est mesurée à 20 minutes après l'injection.
Il s'agit à notre connaissance de la première étude analysant la dynamique de captation de la ^{18}F-FDOPA comme un outil à la fois diagnostique pour distinguer une réelle progression tumorale de lésion de radionécrose, mais également comme un outil pronostique de la survie sans récidive et de la survie globale. Elle montre que la mesure de la fixation à 90 minutes n'a pas de valeur diagnostique significative, mais qu'elle a une valeur pronostique en particulier sur la survie globale.

Le diagnostic différentiel en imagerie entre récidive et radionécrose chez les patients traités pour une tumeur cérébrale de haut grade est crucial pour l'adaptation de la prise en charge thérapeutique. En se basant sur les précédentes études réalisées, nous avons dans un premier temps montré que la TEP à la ^{18}F-FDOPA était un examen très performant pour permettre le diagnostic différentiel entre récidive et radionécrose. En effet nous avons retrouvé des valeurs de sensibilité et une spécificité de 95.8% et 72.7%, comparable à celles retrouvées dans la littérature variant de 80 à 100% et de 89 à 100% selon les études de Bechercher, Chen, Fueger et Karunanithi et leur équipe en 2003, 2006, 2010 et 2013[22,24,30,42]. Grâce à ces performances, cet examen est utile dans la prise en charge de ces patients en pratique quotidienne et dans le cadre des RCP de neuro-oncologie.

Lors de l'analyse semi quantitative nous avons retrouvé que les rapports des SUVmean L/ SUVmean S, et SUVmean L/ SUVmean BdF à 20 minutes étaient les plus discriminants. Ce résultat était concordant avec ceux retrouvés en 2013 par Karunanithi et son équipe[24].
Dans la plupart des cas, la TEP à la ^{18}F-FDOPA est demandée en complément d'investigation lorsque des doutes étaient émis sur l'IRM multiparamétrique. En effet le principal écueil de l'IRM est un défaut de spécificité malgré les nombreux paramètres technologiques comme la diffusion, la perfusion et la spectroscopie.
Il est alors intéressant de faire varier les seuils de ces rapports SUVmean L/ SUVmean S, et SUVmean L/ SUVmean BdF dans le but soit de privilégier la performance diagnostique

globale soit, de privilégier la spécificité de la TEP à la ^{18}F-FDOPA afin de palier au défaut de spécificité de l'IRM. Si l'on souhaite favoriser la spécificité, un rapport SUVmean L/ SUVmean S seuil de 1.27 permet d'obtenir une spécificité de 91% pour une sensibilité de 73%.

Il s'agit de la première étude évaluant l'apport diagnostique des images tardives à 90 minutes, cependant nous n'avons pas montré d'intérêt diagnostique significatif de l'analyse de celles-ci notamment pour le diagnostic différentiel entre récidive et radionécrose.

La force de notre travail réside entre autre, en l'importance de l'échantillon de patient ayant bénéficié d'une ré intervention chirurgicale (43%). Nous avons observé dans cette population deux cas faussement positifs à la fois par la TEP à la ^{18}F-FDOPA et par l'IRM multiparamétrique. La prise de contraste en IRM est le résultat de la rupture de la barrière hémato-encéphalique[23] non spécifique de prolifération tumorale. Le mécanisme le plus connu de la captation de la ^{18}F-FDOPA par les cellules tumorales est celui de la surexpression du transporteur LAT1 (indépendant de la qualité de la BHE), responsable d'un métabolisme accru du radio traceur par les cellules tumorales [43]. Dans les deux cas faussement positifs, la fixation de la ^{18}F-FDOPA s'expliquait par une surexpression du transporteur LAT1 par les cellules astrocytaires réactionnelles de la radionécrose. Cette constatation originale et la faible corrélation que nous avons constaté entre la captation de la ^{18}F-FDOPA et le niveau d'expression de LAT1[46] plaident en faveur d'un mécanisme d'accumulation plus complexe que généralement admis[47].

La récidive des tumeurs gliales de haut grade est fréquente et synonyme d'un pronostic sombre[9]. Plusieurs facteurs sont d'ores et déjà reconnus comme des facteurs pronostiques influant, par exemple l'âge, le grade de malignité tumoral, la taille tumorale, le statut MGMT[16,44] et la qualité de la résection chirurgicale[3].

Karunanithi et son équipe ont montré que le rapport des SUVmax L/ SUVmax BdF mesuré sur les images à 20 minutes était un facteur pronostique fort indépendant de la survie sans progression[31]. Ce résultat été confirmé par Herrman et son équipe lors d'une étude rétrospective de grande ampleur sur 110 patients, retrouvant également un impact

pronostique fort du rapport SUVmean L/ SUVmean BdF. Aucune de ces deux études ne retrouvaient d'impact des différents rapports sur la survie globale[45].

Nous avons pris le parti de ne pas étudier le rapport SUVmax L/ SUVmax BdF en raison caractère non scientifiquement convaincant de mesurer un «bruit» à travers sa valeur maximale.

Nous n'avons pas retrouvé dans ce travail d'impact sur la survie sans progression des différents rapports mesurés à 20 et à 90 minutes. En revanche le volume métabolique tumoral était facteur indépendant fort influant sur la survie sans progression. Nos résultats vont donc plutôt dans le sens d'une valeur pronostique de la taille de la lésion métaboliquement active plutôt que de son intensité de fixation. Etonnamment, le statut mutationnel MGMT n'est pas apparu comme un facteur pronostique de la surie sans récidive. Il faut pondérer ce résultat par le faible pourcentage de patients mutés dans notre échantillon, sous estimant probablement la corrélation entre ces deux paramètres.

En revanche, il s'agit de la première étude permettant de mettre en lumière le caractère prédictif de la survie globale de l'analyse des images tardives à 90 minutes, notamment concernant le rapport de SUVmean L/ SUVmean S.

Ce résultat original pourrait motiver des études plus fondamentales de la cinétique de captation de la ^{18}F-FDOPA (mécanismes de rétention et de wash out).

Une précédente étude menée par Pöpperl et son équipe en 2007 sur la cinétique de captation de la ^{18}F-FET pour la caractérisation du grade de malignité des tumeurs cérébrales primitives, rapportait des cinétiques de captation propre en fonction du grade tumoral de malignité. Les tumeurs de haut grade de malignité montraient une captation rapide contrairement au bas grade de malignité. Ce phénomène a été imputé à la néoangiogenèse plus importante des tumeurs de haut grade de malignité. Etonnement les tumeurs de haut grade présentaient ensuite un wash-out alors que les tumeurs de bas grade présentaient une courbe en plateau. L'explication la plus communément admise était qu'en raison de la rupture de la BHE dans les tumeurs de haut grade, il se produisait alors une fuite rapide du radiapharmaceutique. Cependant, cette hypothèse ne permet pas d'expliquer à elle seule ce phénomène. Les résultats de notre travail suggèrent des mécanismes plus complexes que la seule rupture de la BHE, puisqu'en effet nous avons au

contraire observé une rétention du radiopharmaceutique chez les patients présentant une récidive jugée de mauvais pronostic sur les images à 90 minutes.
Bien que ces deux radiopharmaceutiques (^{18}F-FET et ^{18}F-FDOPA), présentent des mécanismes de captation communs via les transporteurs LAT, il s'agit de néanmoins de deux radiopharmaceutiques différents.

Les différentes études menées sur le sujet présentaient des limites telles que l'inhomogénéité de la population (incluant des tumeurs de tous grades de malignité, et des traitements différents), ou le caractère rétrospectif des travaux. Notre travail a porté sur une population très homogène constituée exclusivement de patients porteurs de tumeurs de haut grade de malignité, tous traités par chirurgie puis radio-chimiothérapie selon le protocole Stupp. De plus la référence standard était les résultats histologiques pour un peu moins de la moitié de la population à l'étude (43%).
Les limites de notre travail résident principalement en l'absence de TEP à la ^{18}F-FDOPA initiale, ce qui nous aurait permis une comparaison par rapport aux caractéristiques métaboliques initiales des lésions traitées. D'autre part, il n'y avait que deux cas de radionécrose dans la population réopérée, ne permettant pas la réalisation d'analyse statistique comparative dans ce sous-groupe de population. Cette limite est néanmoins expliquée par la force de la TEP à la ^{18}F-DOPA à prédire la récidive tumorale ayant justifié la ré intervention chirurgicale.

VI. Conclusion

La TEP à la ^{18}F-FDOPA est un examen sensible et spécifique pour la détection des récidives chez les patients opérés d'une tumeur cérébrale de haut grade de malignité et ayant bénéficié d'un complément de traitement par radio-chimiothérapie combinée. Dans notre travail seule l'interprétation des images précoces à 20 minutes était pertinente, les images réalisée à 90 minutes n'apportant pas d'aide supplémentaire au diagnostic différentiel entre récidive et radionécrose. D'autre part lors de l'analyse semi-quantitative, les rapports des SUVmean L/ SUVmean S et SUVmean L/ SUVmean BdF étaient les plus discriminants.

Nous avons également montré dans cette étude le caractère prédictif fort et indépendant du MTV à 20 minutes sur la survie sans progression. Nous montrons pour la première fois une forte corrélation entre le rapport des SUV mean L/ SUV mean S à 90 minutes et la survie globale. Les raisons biologiques de ce résultat ne sont pas connues, mais il relance les recherches et les réflexions sur les mécanismes de captation et de rétention tumorale de la DOPA.

VII. Références

1. Ostrom, Q. T. *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncol.* **17 Suppl 4,** iv1-iv62 (2015).

2. Input of molecular analysis in medical management of primary brain tumor patients- ClinicalKey. Available at: https://www.clinicalkey.fr/#!/content/journal/1-s2.0-S0035378715007456. (Accessed: 22nd March 2017)

3. Forsting, M. *et al.* Extirpation of glioblastomas: MR and CT follow-up of residual tumor and regrowth patterns. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **14,** 77–87 (1993).

4. Stupp, R. *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* **352,** 987–996 (2005).

5. Stupp, R. *et al.* High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **25,** iii93-iii101 (2014).

6. Perry, J., Chambers, A., Spithoff, K. & Laperriere, N. Gliadel wafers in the treatment of malignant glioma: a systematic review. *Curr. Oncol.* **14,** 189–194 (2007).

7. Kumar, A. J. *et al.* Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology* **217,** 377–384 (2000).

8. Husain, M. M. & Garcia, J. H. Cerebral 'radiation necrosis': vascular and glial features. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **36,** 381–385 (1976).

9. Ramirez, Y. P., Weatherbee, J. L., Wheelhouse, R. T. & Ross, A. H. Glioblastoma multiforme therapy and mechanisms of resistance. *Pharm. Basel Switz.* **6,** 1475–1506 (2013).

10. Wong, E. T. *et al.* Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* **9,** 403–407 (2011).

11. Guillevin, R., Menuel, C. & Vallée, J. N. [Multimodal magnetic resonance imaging of brain tumors]. *Rev. Neurol. (Paris)* **167,** 704–714 (2011).

12. Marks, J. E. & Wong, J. The risk of cerebral radionecrosis in relation to dose, time and fractionation. A follow-up study. *Prog. Exp. Tumor Res.* **29,** 210–218 (1985).

13. Ruben, J. D. *et al.* Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*

65, 499–508 (2006).

14. Lee, A. W. M. *et al.* Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: significance of fractional dose and treatment time. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **53,** 75–85 (2002).

15. Minniti, G. *et al.* Single-Fraction Versus Multifraction (3 × 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **95,** 1142–1148 (2016).

16. Fabi, A. *et al.* Pseudoprogression and MGMT status in glioblastoma patients: implications in clinical practice. *Anticancer Res.* **29,** 2607–2610 (2009).

17. Yonezawa, S. *et al.* Bevacizumab treatment leads to observable morphological and metabolic changes in brain radiation necrosis. *J. Neurooncol.* **119,** 101–109 (2014).

18. Stockham, A. L. *et al.* Conventional MRI does not reliably distinguish radiation necrosis from tumor recurrence after stereotactic radiosurgery. *J. Neurooncol.* **109,** 149–158 (2012).

19. Darcourt, J. *et al.* 18F-FDOPA PET for the diagnosis of parkinsonian syndromes. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging Off. Publ. Ital. Assoc. Nucl. Med. AIMN Int. Assoc. Radiopharmacol. IAR Sect. Soc. Of* **58,** 355–365 (2014).

20. Chondrogiannis, S. *et al.* Normal biodistribution pattern and physiologic variants of 18F-DOPA PET imaging. *Nucl. Med. Commun.* **34,** 1141–1149 (2013).

21. Calabria, F., Chiaravalloti, A., Di Pietro, B., Grasso, C. & Schillaci, O. Molecular imaging of brain tumors with 18F-DOPA PET and PET/CT. *Nucl. Med. Commun.* **33,** 563–570 (2012).

22. Becherer, A. *et al.* Brain tumour imaging with PET: a comparison between [18 F]fluorodopa and [11 C]methionine. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **30,** 1561–1567 (2003).

23. Grosu, A.-L. *et al.* Implications of IMT-SPECT for postoperative radiotherapy planning in patients with gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **54,** 842–854 (2002).

24. Karunanithi, S. *et al.* Comparative diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and (18)F-FDOPA PET-CT in recurrent glioma. *Eur. Radiol.* **23,** 2628–2635 (2013).

25. Mullins, M. E. *et al.* Radiation necrosis versus glioma recurrence: conventional MR imaging clues to diagnosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **26,** 1967–1972 (2005).

26. Karavaeva, E. *et al.* Relationship Between [18F]FDOPA PET Uptake, Apparent Diffusion Coefficient (ADC), and Proliferation Rate in Recurrent Malignant Gliomas. *Mol.*

Imaging Biol. MIB Off. Publ. Acad. Mol. Imaging **17,** 434–442 (2015).

27. Raimbault, A. *et al.* Radionecrosis of malignant glioma and cerebral metastasis: a diagnostic challenge in MRI. *Diagn. Interv. Imaging* **95,** 985–1000 (2014).

28. Cicone, F. *et al.* Volumetric assessment of recurrent or progressive gliomas: comparison between F-DOPA PET and perfusion-weighted MRI. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42,** 905–915 (2015).

29. Di Chiro, G. *et al.* Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* **32,** 1323–1329 (1982).

30. Chen, W. *et al.* 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **47,** 904–911 (2006).

31. Karunanithi, S. *et al.* Can (18)F-FDOPA PET/CT predict survival in patients with suspected recurrent glioma? A prospective study. *Eur. J. Radiol.* **83,** 219–225 (2014).

32. Lapa, C. *et al.* Comparison of the amino acid tracers 18F-FET and 18F-DOPA in high-grade glioma patients. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **55,** 1611–1616 (2014).

33. Kratochwil, C. *et al.* Intra-individual comparison of ^{18}F-FET and ^{18}F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro-Oncol.* **16,** 434–440 (2014).

34. Schiepers, C., Chen, W., Cloughesy, T., Dahlbom, M. & Huang, S.-C. 18F-FDOPA kinetics in brain tumors. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **48,** 1651–1661 (2007).

35. González-Forero, M. *et al.* [Dual time point 18F-FDOPA PET as a tool for characterizing brain tumors]. *Rev. Esp. Med. Nucl.* **30,** 88–93 (2011).

36. Pöpperl, G. *et al.* FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **34,** 1933–1942 (2007).

37. Calabria, F. & Cascini, G. L. Current status of 18F-DOPA PET imaging in the detection of brain tumor recurrence. *Hell. J. Nucl. Med.* **18,** 152–156 (2015).

38. Karunanithi, S. *et al.* 18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with 18F-FDG PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40,** 1025–1035 (2013).

39. Hoffman, J. M. *et al.* The effects of carbidopa administration on 6-[18F]fluoro-L-dopa kinetics in positron emission tomography. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **33,** 1472–1477 (1992).

40. Lizarraga, K. J. *et al.* (18)F-FDOPA PET for differentiating recurrent or progressive brain metastatic tumors from late or delayed radiation injury after radiation treatment. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **55,** 30–36 (2014).

41. Lizarraga, K. J., De Salles, A. A. F. & Chen, W. ^{18}F-fluorodopa positron-emission tomography: an emerging imaging modality for patients with brain metastases. *Expert Rev. Med. Devices* **11,** 327–329 (2014).

42. Fueger, B. J. *et al.* Correlation of 6-18F-fluoro-L-dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **51,** 1532–1538 (2010).

43. Youland, R. S. *et al.* The role of LAT1 in (18)F-DOPA uptake in malignant gliomas. *J. Neurooncol.* **111,** 11–18 (2013).

44. Brandes, A. A. *et al.* MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **26,** 2192–2197 (2008).

45. Herrmann, K. *et al.* Comparison of visual and semiquantitative analysis of 18F-FDOPA-PET/CT for recurrence detection in glioblastoma patients. *Neuro-Oncol.* **16,** 603–609 (2014).

46. Dufour M. *et al.* Correlations between 18F-DOPA PET and LAT1 expression for the diagnosis of brain tumour recurrence versus radiation necrosis. EANM 2014 Gotehenburg. *Eur J Nucl Med Mol Imag*ing **41** (Suppl 2) : S312. (2014)

47. Bérengère Dadone-Montaudié *et al.* [18F] FDOPA standardized uptake values of brain tumors are not exclusively dependent on LAT1 expression. *Soumis.*

VII. **Abréviations**

OMS : Organisation mondiale de la santé

MGMT : O-6-méthylguanine-DNA-méthyltransférase

IDH : Isocitrate déshydrogénase

EGFR : Epidermal growth factor receptor

IRM : Imagerie par résonance magnétique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

SFMN : Société française de médecine nucléaire

SFR : Société française de radiologie

DOPA : 3.4-dihydroxy-phénylalanine

LAT : Large neutral amino acid transporteur

TEP : Tomographie par émission de positon

ADC : Coefficient apparent de diffusion

r VSC : Volume sanguin cérébral relatif

FDG : Fluoro-désoxy-glucose

FET : Fluoro-ethyl-tyrosine

MET : Methionine

MTV : Volume métabolique tumoral

SUV : Standard uptake value

VOI : Volume of interest

L : Lésion

S : Striatum

BdF : Bruit de fond cérébral

BHE : Barrière hémato-encéphalique

VIII. **Résumé**

Objectif

Evaluer l'apport diagnostique et pronostique des acquisitions dynamiques (au temps précoce et tardif) en TEP à la ^{18}F-FDOPA lors du suivi des patients traités par chirurgie puis radio-chimiothérapie pour une tumeur cérébrale de haut grade.

Matériel et méthode

Entre août 2012 et novembre 2016, 35 patients présentant une tumeur cérébrale primitive de haut grade de malignité opérée puis traitée par radio-chimiothérapie combinée selon le protocole de Stupp, ont été inclus. Tous ont bénéficié d'une IRM multiparamétrique dans le cadre de leur suivi et d'une TEP à la ^{18}F-FDOPA dans l'indication de suspicion de récidive ou de radionécrose au centre Antoine Lacassagne, Nice, France.

Deux acquisitions TEP à la ^{18}F-FDOPA étaient réalisées à 20 et 90 minutes. Les images TEP étaient fusionnées à la séquence T1 gadolinium de l'IRM.

Les rapports à 20 et 90 minutes, des valeurs des SUVmax, mean, peak des lésions étaient normalisées par les valeurs de SUVmax, mean, peak du striatum controlatéral et par la valeur de SUVmean du bruit de fond cérébral.

La référence standard a été portée par l'histologie lorsqu'une ré intervention était réalisée, ou par le suivi régulier en IRM multiparamétrique.

Les données ont été analysées rétrospectivement.

Résultats

Un total de 60 évaluations TEP à la ^{18}F-FDOPA a été analysé. La référence standard a été portée par l'histologie pour 43% de la population étudiée. Le suivi médian était de 41.6 mois. La TEP à la ^{18}F-FDOPA a été considérée comme positive pour la récidive lors de l'analyse visuelle des images précoces dans 50/60 évaluations et négative dans 10/60, soit une sensibilité et une spécificité de 95.8% et 72.7%, pour l'ensemble des évaluations. Seule l'analyse quantitative des images précoces à 20 minutes avaient un apport diagnostique significatif. Les rapports des SUVmean L/ SUVmean S et SUVmean L/

SUVmean BdF étaient les plus discriminantes pour le diagnostic différentiel entre récidive et radionécrose (AUC 0.863 et 0.858).

Les taux de survie sans progression 2 ans était de 25.1%. Seul le MTV mesuré à 20 minutes était prédictif de la survie sans progression (p=0.005, RR=0.32 [0,12-0,86]). Aucun des rapports calculés au temps précoce ou au temps tardifs n'étaient corrélés à la survie sans progression.

Le taux de survie globale à 2 ans était de 38.7%. Seul le rapport SUVmean L/ SUVmean S à 90 minutes était corrélé à la survie globale (p=0.02 et RR=0.12 95%CI [0.02-0.73]). Aucun des paramètres mesurés à 20 minutes n'étaient corrélés à la survie globale.

Conclusion

La TEP à la ^{18}F-FDOPA est un examen sensible et spécifique pour la détection des récidives. Il s'agit de la première étude évaluant l'apport diagnostique et pronostique des acquisitions dynamiques (20 et 90 minutes) de la TEP à la ^{18}F-FDOPA.

Pour le diagnostic, seule l'interprétation des images précoces à 20 minutes est pertinente et notamment les rapports des SUVmean L/ SUVmean S et SUVmean L/ SUVmean BdF étaient les plus discriminants.

Pour le pronostic, le MTV mesuré à 20 minutes est un facteur prédictif fort de la survie sans progression alors que le rapport des SUV mean L/ SUVmean S à 90 minutes est un facteur prédictif fort de la survie globale.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.