

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 86

THESE

PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S. Médecine Nucléaire

PAR

François Somme

Né le 5 novembre 1990 à Strasbourg

**TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA dans la délinéation des volumes cibles de radiothérapie
post-opératoire des glioblastomes : apport et perspective**

Président de thèse : Professeur Izzie Jacques Namer

Directrice de thèse : Docteur Caroline Bund

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 86

THESE

PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S. Médecine Nucléaire

PAR

François Somme

Né le 5 novembre 1990 à Strasbourg

**TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA dans la délinéation des volumes cibles de radiothérapie
post-opératoire des glioblastomes : apport et perspective**

Président de thèse : Professeur Izzie Jacques Namer

Directrice de thèse : Docteur Caroline Bund



FACULTÉ DE MÉDECINE (U.F.R. des Sciences Médicales)

- Président de l'Université : M. DENEKEN Michel
- Doyen de la Faculté : M. SIBILIA Jean
- Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11) : M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires : (1976-1983) : M. DORNER Marc
- (1983-1989) : M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) : M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) : M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) : M. LUDS Bertrand
- Chargé de mission auprès du Doyen : M. VICENTE Gilbert
- Responsable Administratif : M. BITSCH Samuel

Edition MAI 2019
Année universitaire 2018-2019

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Sélimak
DOLLFUS Hélène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Sélimak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	RP0 CU	• Pôle Hépatito-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatito-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP0 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIJERY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie

2			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Emmano P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameeddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Ilkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Ilkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

3			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie • Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD • Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'imagerie • Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation • Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie • Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MORELL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie • Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Ilkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison • Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie • Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie • Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale • Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie • Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale - option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'imagerie • Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie • Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service de Chirurgie de la main - CCOM / Ilkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Onco-hématologie • Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie: transfusion
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD • Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

4			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MASSARD Gilbert P0100	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	48.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; <u>Radiothérapie</u> Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 <u>Anesthésiologie-réanimation</u> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie

5			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multi-organes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
<p>HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an) CU : Chef d'unité fonctionnelle P6 : Pôle Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle) (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017</p>			

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépto-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

7			
MO112	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0105		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie : Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme Ayme-Dietrich Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo → 15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYIS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

8			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Veronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail • Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0064		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0066		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC - Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie

9			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SABOU Aïna M0096	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02	Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : <u>Bactériologie</u> -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01	Rhumatologie
TALHA Samy M0070	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073	• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01	<u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010	• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02	Physiologie (option clinique)
B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)			
Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)			
Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE			
Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELMÉ Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGNER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0096	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCO Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.96	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WIHL Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67096 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67062 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

Remerciements

À Monsieur le Professeur Izzie Jacques Namer, vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail, soyez assuré de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Georges Noël, vos conseils et vos critiques avisés ont su guider mes réflexions et m'ont permis d'envisager mon travail sous un autre angle lorsque c'était nécessaire. Je vous remercie de l'intérêt, toujours renouvelé, que vous avez témoigné pour cette thèse.

À Monsieur le Professeur Alessio Imperiale, tu me fais l'honneur de participer à ce jury et de juger mon travail, sois assuré de mon profond respect.

À Madame le Docteur Delphine Antoni, je vous remercie de me faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de mon travail.

À Madame le Docteur Caroline Bund, ma directrice de thèse, je tiens à t'exprimer toute ma reconnaissance. Je te remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé tout au long de ce travail.

À Céline, Cyrille, Fabrice, Julien, Marie-Soline et Mehdi, vous m'avez transmis votre savoir, votre expertise et votre bienveillance.

À toute l'équipe médicale du service de médecine nucléaire du Centre Paul Strauss, avec laquelle j'ai pu parfaire mes connaissances.

À tous les internes que j'ai croisés au cours de mon internat, vous avez façonné, chacun à votre manière, une petite partie de celui-ci.

À toutes les manipulatrices de médecine nucléaire, merci pour votre bonne humeur.

Un remerciement particulier à Madame Clara Lefevre, qui m'a aidé pour la réalisation des contourages

À Laura, qui a fait de moi ce que je suis.

À mes parents, Sophie et Guy, qu'ils trouvent, dans la réalisation de ce travail, l'aboutissement de leurs efforts. Je suis fier d'être votre fils et de suivre votre chemin.

À mes sœurs Valérie, Anne et Céline, pour notre complicité.

À ma grand-mère Nicole, pour ses remarques toujours opportunes.

À ma tante Nadine, pour ta discrétion et ton soutien indéfectible.

À mes grands-parents Michèle, Georges et René, avec qui j'aurais souhaité partager ce moment si particulier de mon parcours.

Table des matières

I.	Introduction	18
1.	Glioblastome	18
a.	Différents sous-types.....	18
b.	Incidence et pronostic.....	19
c.	Prise en charge thérapeutique	20
d.	Récidive.....	20
2.	Imagerie par résonance magnétique	21
a.	Différentes séquences	21
b.	Evaluation du grade	22
c.	Evaluation post-thérapeutique	23
d.	Délinéation des volumes-cibles de radiothérapie	24
3.	Tomographie par émission de positons (TEP).....	26
a.	Différents radiotraceurs.....	26
b.	Détection initiale et évaluation du grade	27
c.	Evaluation post-thérapeutique	28
d.	Délinéation des volumes-cibles de radiothérapie	29
4.	Revue de la littérature.....	30
II.	Objectif de l'étude.....	31
III.	Matériel et méthode :	31
1.	Patients	31
2.	Imagerie TEP-TDM	32
3.	Définition des volumes	33
4.	Fusion et comparaison des volumes.....	34
5.	Plan de traitement et histogramme dose-volume	36
6.	Analyse statistique.....	38
IV.	Résultats	38
1.	Patients	38
2.	TEP-TDM	39
3.	Volumes	40
4.	Dose.....	44

5. Synthèse.....	47
V. Discussion.....	48
1. Volume.....	48
2. Dose.....	56
VI. Conclusion.....	58
VII. Bibliographie.....	59
VIII. Annexe.....	65

Table des figures

Figure 1. Classification WHO 2016 des tumeurs cérébrales d'après Louis <i>et al.</i> (1).	19
Figure 2. Imagerie IRM classique d'un glioblastome (patient n°3).	22
Figure 3. Exemples de volumes cibles de radiothérapie selon l'ANOCEF (patient n°1).	26
Figure 4. Exemple des différents volumes métaboliques obtenus pour le patient n°3.	34
Figure 5. Exemple de coefficient de Sørensen-Dice, ici équivalent à $2 \times (A \cap B) / A + B$	35
Figure 6. Exemple de procédure de fusion des volumes (patient n°12).	35
Figure 7. Implication des index d'homogénéité et de conformité, exemples selon l'ICRU83 (International Commission on Radiation Units and Measurements, rapport n°83).	36
Figure 8. Exemple d'histogramme dose volume (patient n°10).	37
Figure 9. Exemple d'interprétation d'une TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA avec l'IRM post-opératoire. ...	40
Figure 10. Exemples de fusion de volume.	42
Figure 11. Exemples de volumes métaboliques par rapport à l'œdème péri-lésionnel.	43
Figure 12. Exemples d'histogramme dose-volume.	46
Figure 13. Apport de la TEP-TDM dans la visualisation de lésion à distance.	49
Figure 14. Exemple d'intégration du MTV dans la définition des volumes cibles.	54

I. Introduction

1. Glioblastome

a. Différents sous-types

Le glioblastome est un gliome de grade IV selon la classification WHO 2016 (1). Deux types de glioblastomes sont classiquement décrits : les glioblastomes primaires qui se développent en l'absence de maladie préexistante et les glioblastomes secondaires qui apparaissent secondairement à des gliomes de bas grade. Les glioblastomes primaires et secondaires ne sont pas individualisables histologiquement, mais présentent des altérations génétiques qui permettent de les différencier (2). Il est admis que la mutation de l'isocitrate déshydrogénase est la plus fiable pour discriminer les glioblastomes primaires (IDH-1 non mutés ou sauvages) des glioblastomes secondaires (IDH-1 muté) (3,4), ces derniers représentant environ 5% des cas (5). De nombreuses analyses génomiques ont été réalisées afin d'isoler différentes entités de glioblastome. En effet, Laffaire et al. ont analysé les motifs de méthylation du promoteur de la MGMT (O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase) sur 807 gènes de 86 patients (gliomes de bas et haut grades). Ils ont montré que la présence d'une méthylation du promoteur de la MGMT était significativement associée à un taux de survie supérieur ($p=0.00002$) (6). Concernant la présence de la co-délétion 1p/19q, elle semble prédictive d'une globale chimiosensibilité des gliomes de bas grade (7) ; son impact dans la prise en charge des glioblastomes n'a cependant pas été démontré (8).

WHO grades of select CNS tumours		
Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours		
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II	
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	III	
Glioblastoma, IDH-wildtype	IV	
Glioblastoma, IDH-mutant	IV	
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	IV	
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II	
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III	
Other astrocytic tumours		
Pilocytic astrocytoma	I	
Subependymal giant cell astrocytoma	I	
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II	
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III	
Ependymal tumours		
Subependymoma	I	
Myxopapillary ependymoma	I	
Ependymoma	II	
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	II or III	
Anaplastic ependymoma	III	
Other gliomas		
Angiocentric glioma	I	
Chordoid glioma of third ventricle	II	
Choroid plexus tumours		
Choroid plexus papilloma	I	
Atypical choroid plexus papilloma	II	
Choroid plexus carcinoma	III	
Neuronal and mixed neuronal-glia tumours		
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	I	
Gangliocytoma	I	
Ganglioglioma	I	
Anaplastic ganglioglioma	III	
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	I	
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	I	
Papillary glioneuronal tumour	I	
Rosette-forming glioneuronal tumour	I	
Central neurocytoma	II	
Extraventricular neurocytoma	II	
Cerebellar liponeurocytoma	II	
Tumours of the pineal region		
Pineocytoma	I	
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	II or III	
Pineoblastoma	IV	
Papillary tumour of the pineal region	II or III	
Embryonal tumours		
Medulloblastoma (all subtypes)	IV	
Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	IV	
Medullopithelioma	IV	
CNS embryonal tumour, NOS	IV	
Atypical teratoid/rhabdoid tumour	IV	
CNS embryonal tumour with rhabdoid features	IV	
Tumours of the cranial and paraspinal nerves		
Schwannoma	I	
Neurofibroma	I	
Perineurioma	I	
Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)	II, III or IV	
Meningiomas		
Meningioma	I	
Atypical meningioma	II	
Anaplastic (malignant) meningioma	III	
Mesenchymal, non-meningothelial tumours		
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma	I, II or III	
Haemangioblastoma	I	
Tumours of the sellar region		
Craniopharyngioma	I	
Granular cell tumour	I	
Pituitaryoma	I	
Spindle cell oncocyoma	I	

Figure 1. Classification WHO 2016 des tumeurs cérébrales d'après Louis *et al.* (1).

b. Incidence et pronostic

Le glioblastome constitue la tumeur cérébrale primitive la plus fréquente, comptant pour 15% des néoplasies intracrâniennes et environ 50% des tumeurs astrocytaires, avec une incidence de 4,96 pour 100 000 personnes en France (2000-2007) (9) et de 3,19 pour 100 000 aux Etats-Unis (2006-2010) (10). C'est également la tumeur cérébrale la plus agressive avec une médiane de survie de 15 mois (toutes formes confondues) (10). Il est intéressant de noter que les patients souffrant d'un glioblastome secondaire sont en moyenne plus jeunes de 17 ans que les patients ayant un glioblastome primaire (11) et bénéficient d'un pronostic plus favorable (12).

c. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge de référence repose sur la chirurgie initiale, la plus complète possible, une chimio-radiothérapie et une chimiothérapie adjuvantes. La chirurgie permet d'obtenir l'histologie et a un effet décompressif local. Les taux de survie des patients sont corrélés à la qualité de l'exérèse (13,14). Le traitement adjuvant standard repose sur une association radiothérapie externe concomitante à un traitement par témozolomide, selon le protocole EORTC/NCIC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer et National Cancer Institute of Canada) (15). Le témozolomide est un agent alkylant, qui va former le complexe MTIC [(methyl-triazene-1-yl)-imidazole-4-carboxamide]. Celui-ci va méthyle la guanine au niveau de l'ADN et entraîner un mésappariement avec la thymine pour aboutir à une cassure double-brin qui entraîne une mort cellulaire. Du fait de la chimiosensibilité accrue en cas de la présence de la méthylation MGMT (entraînant une plus grande sensibilité aux agents alkylants), le témozolomide est d'autant plus efficace et est ainsi associé à un taux de survie supérieur (16). La radiothérapie externe délivre une dose totale de 60 Gray (Gy) en 30 fractions de 2 Gy, une fraction par jour, 5 jours par semaine (15). Une chimiothérapie adjuvante par témozolomide est délivrée 5 jours consécutifs mensuellement pendant 6 mois, à la posologie initiale de 150mg/m² pour la 1^e cure, augmentée à 200mg/m² pour les cures suivantes en fonction de la tolérance clinico-biologique.

d. Récidive

Malgré une amélioration significative des taux de survie avec le protocole EORTC/NCIC, la très grande majorité des patients récidive localement. Une étude sur 95 patients a montré qu'après une médiane de suivi de 18,9 mois, plus de 80% des patients présentaient une récidive (17) et celle-ci était significativement plus fréquente en l'absence de la méthylation

MGMT ($p=0.00001$). Dans plus de 70% des cas, la récurrence tumorale se situait dans le champ de radiothérapie, défini par au-moins 80% du volume inclus dans l'isodose 95% (17).

Le diagnostic initial, le suivi, l'évaluation de la récurrence ainsi que la définition des volumes cibles de radiothérapie est donc cruciale ; l'imagerie par résonance magnétique est actuellement la méthode de référence dans ces indications.

2. Imagerie par résonance magnétique

a. Différentes séquences

L'imagerie par résonance magnétique est l'examen de référence dans l'évaluation et le suivi du glioblastome. Il existe une grande hétérogénéité de présentation tumorale mais sa forme typique est la suivante : un hyposignal T1 développé aux dépens de la substance blanche avec un signal central hétérogène (nécrose, hémorragie intra-tumorale), un rehaussement périphérique et irrégulier avec formations nodulaires après injection de chélates de gadolinium et un hypersignal T2 FLAIR intense (18). La prise de contraste après injection de chélates de gadolinium reflète une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, non spécifique de la maladie. L'hypersignal T2 FLAIR correspond à une augmentation du temps de relaxation transversale secondaire à une augmentation du contenu en eau libre du tissu cérébral péri-tumoral (19). Ces techniques conventionnelles d'imagerie par résonance magnétique présentent des limites, notamment pour déterminer le grade du gliome (bas grade versus haut grade), dans l'évaluation post-thérapeutique (pseudo-progression, pseudo-réponse) et pour la délimitation des volumes-cibles de radiothérapie externe. Des séquences plus spécifiques, DCE-MRI (dynamic contrast-enhanced), DSC-MRI (dynamic susceptibility contrast), DW-MRI (diffusion weighted) et la spectroscopie par résonance magnétique, permettent d'apporter des données supplémentaires (20). La séquence DSC permet de calculer une cartographie du rCBV et rCBF (relative cerebral blood volume et

relative cerebral blood flow) ; la spectroscopie par résonance magnétique, quant à elle, octroie une détection de certains métabolites cérébraux (notamment choline, N-acétyl aspartate, créatine, lactate et myoinositol) (20).

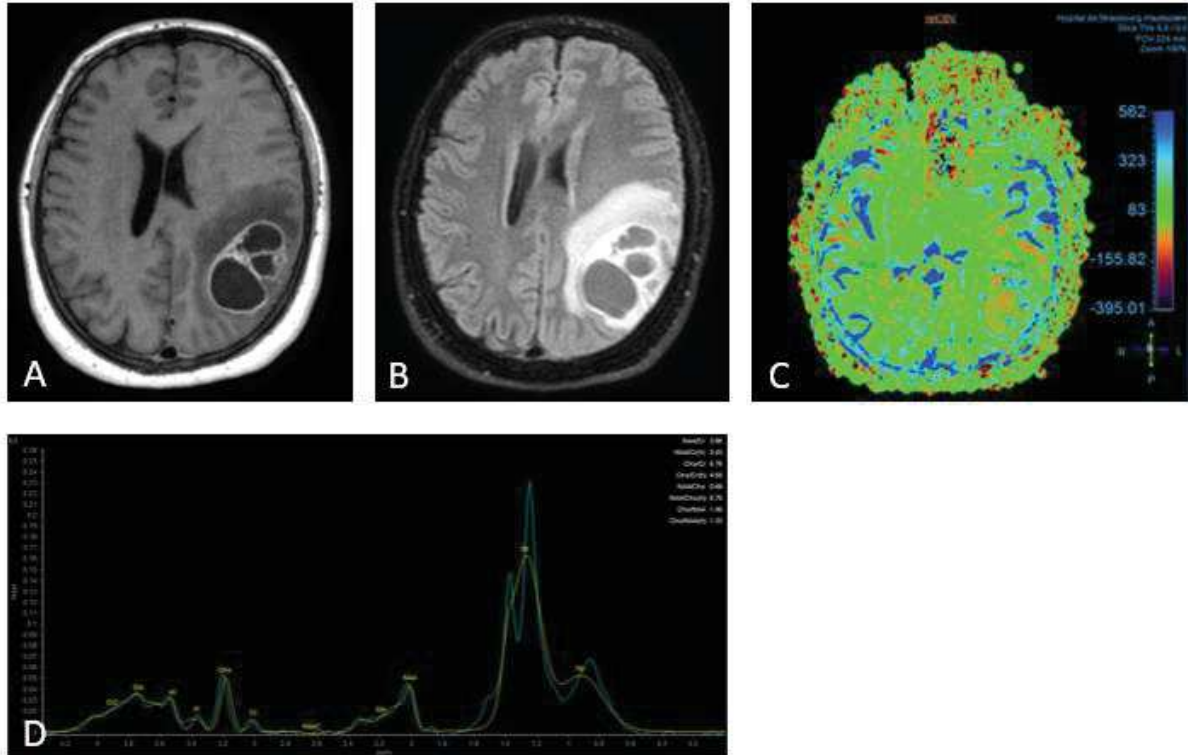


Figure 2. Imagerie IRM classique d'un glioblastome (patient n°3).

A. Séquence T1 avec injection de chélates de gadolinium en coupe axiale montrant la prise de contraste de la lésion tumorale. B. Séquence T2 FLAIR en coupe axiale montrant l'hypersignal de l'œdème péri-tumoral C. Cartographie du rCBV (ici égal à 5) en faveur d'une hyperperfusion avec néo-angiogenèse tumorale. D. Image de spectroscopie in vivo objectivant une augmentation de la choline, une baisse du NAA ainsi qu'un pic de lipides et de lactates.

b. Evaluation du grade

La prise de contraste après injection de chélates de gadolinium est généralement liée à une agressivité de la lésion. Cependant, près d'un tiers des gliomes de haut grade ne sont pas rehaussés après injection de produit de contraste (21). De fait, les techniques conventionnelles d'imagerie par résonance magnétique (acquisition T1, T1 avec injection de produit de

contraste et T2 FLAIR) présentent une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive positive et négative, respectivement de 72%, 65%, 86% et 44% dans la détermination du grade du gliome (22). L'utilisation des séquences DSC (avec cartographie du rCBV) et de la spectroscopie par résonance magnétique avec calcul de différents ratios (rapport choline sur N-acetyl aspartate et choline sur créatine) permette d'améliorer la détermination du grade de façon non invasive (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative, respectivement de 93%, 60%, 87% et 75%) (22).

c. Evaluation post-thérapeutique

Deux problèmes principaux se posent dans l'évaluation post-thérapeutique du glioblastome : la pseudo-progression et la pseudo-réponse. La pseudo-progression correspond à une majoration de la taille tumorale ou de la prise de contraste secondaire au traitement et non à une réelle progression de la maladie (23). Selon les études, elle est décrite jusque dans 20% des cas chez les patients traités par chimio-radiothérapie (24). Le mécanisme à l'origine de cette pseudo-progression serait lié à une destruction accrue des cellules tumorales et endothéliales environnantes à l'origine d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et de l'œdème mimant une progression de la maladie (19,24,25). Ainsi, les modifications de prise de contraste survenant dans les 12 semaines suivant la fin de la radiothérapie ne doivent pas être considérées comme une évolution tumorale, à l'exception des cas où de nouvelles lésions apparaissent en dehors de l'isodose 80% de radiothérapie et en tenant compte de l'évolution du statut clinique du patient (26). La spectroscopie par résonance magnétique peut aider à différencier une pseudo-progression d'une réelle progression tumorale (27). En effet, un signal élevé de lipides associé à l'absence de choline ou un ratio choline sur N-acetyl aspartate faible semble correspondre à une pseudo-progression (28,29). À l'inverse, la pseudo-réponse se définit par la diminution de la prise de contraste de la tumeur secondaire à la réparation de la barrière hémato-encéphalique et non à la diminution du volume tumoral

(19). Ceci est notamment visualisé chez des patients avec un traitement par anti-angiogénique (bévacizumab, un anticorps monoclonal qui cible spécifiquement VEGF en l'inhibant) et peut apparaître précocement après l'initiation de celui-ci (25,30). Dans ce cadre, l'amélioration iconographique sur l'IRM doit persister au-moins 4 semaines pour être considéré comme une réponse thérapeutique (26). La DW-IRM étudie le déplacement aléatoire des molécules d'eau (20). Elle est peu affectée par les modifications de la perméabilité membranaire vasculaire, constituant ainsi une technique potentiellement intéressante pour distinguer une pseudo-réponse d'une réponse (31).

d. Délinéation des volumes-cibles de radiothérapie

Il existe une certaine hétérogénéité quant à la délinéation des volumes-cibles. Selon les recommandations de l'ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology), les volumes-cibles de radiothérapie externe doivent être délinéés comme tels : le volume tumoral macroscopique (GTV, gross tumor volume) correspond au volume prenant le contraste après injection de gadolinium sur la séquence T1 sur l'IRM pré-opératoire pour les patients n'ayant eu qu'une biopsie sans exérèse, auquel est ajoutée la prise de contraste résiduelle post-opératoire chez les patients opérés. Le volume-cible clinique (CTV, clinical target volume) est défini par le GTV auquel est ajoutée une marge isotrope de 2 à 3 cm (éventuellement réduite à certaines barrières anatomiques comme les structures osseuses ou les méninges). Le volume-cible planifié (PTV, planning target volume) correspond au CTV avec une marge isotrope de 0,5 à 0,7 cm (en fonction des centres et des caractéristiques intrinsèques appareils de radiothérapie) (32,33). Les recommandations américaines du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) définissent les volumes comme tels : le GTV est défini comme dans les recommandations européennes, le CTV doit inclure tout œdème péri-lésionnel visualisable sur l'IRM en pondération T2. Deux PTV sont ensuite définis : le PTV 1 correspondant au CTV avec une marge isotrope de 2 cm puis une seconde marge de 0,5 à 0,7 cm selon les

caractéristiques des appareils (traité avec une dose de 46 Gy en 23 fractions), et le PTV 2 défini par le GTV avec une marge isotrope de 2,5 cm puis une marge selon les appareils (traité avec une dose de 14 Gy en 7 fractions) (32). Une étude a mis en évidence que les sites de récurrence étaient similaires en suivant les recommandations de délimitation européennes ou américaines (34). Cependant, le volume cérébral irradié avec de fortes doses était significativement plus important en suivant les recommandations américaines (34). Enfin, selon les recommandations de l'ANOCEF (Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française), les volumes sont définis de la sorte : le GTV correspond à la tumeur rehaussée par le produit de contraste (séquence T1 avec injection de chélates de gadolinium) et/ou au lit opératoire, le CTV est défini par la somme du CTV FLAIR (correspondant à l'ensemble de l'œdème péri tumoral sur la séquence T2 FLAIR) associée au CTV gadolinium (correspondant au GTV avec une marge isotrope de 10 mm). Le PTV correspond au CTV auquel est ajouté une marge de 3 à 5 mm. Du fait de la présence de plusieurs recommandations différentes, il existe une certaine variabilité inter-observateur dans la délimitation des volumes-cibles de radiothérapie externe dans la prise en charge du glioblastome (35).

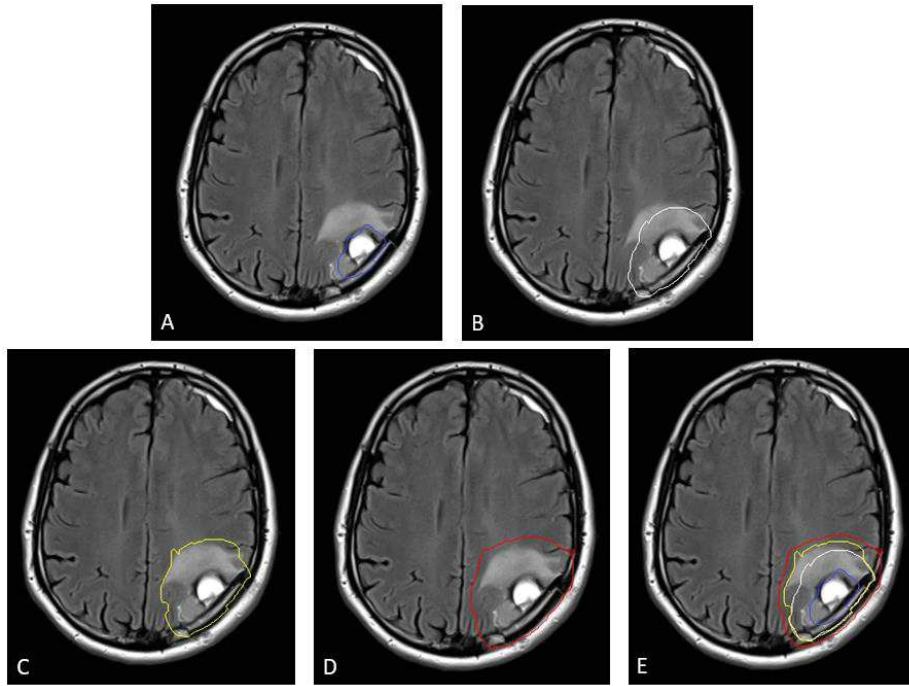


Figure 3. Exemples de volumes cibles de radiothérapie selon l'ANOCEF (patient n°1).

A. GTV en bleu (prise de contraste sur la séquence T1 après injection de chélates de gadolinium). B. GTV + 1 cm en blanc. C. CTV en jaune (correspondant à la somme du GTV +1 cm avec l'ensemble de l'hypersignal FLAIR). D. PTV en rouge (marge isotrope de 3 mm autour du CTV). E. L'ensemble des volumes.

3. Tomographie par émission de positons (TEP)

a. Différents radiotraceurs

Le ^{18}F FDG, 2-deoxy-D-glucose marqué au fluor 18, est le radiotraceur le plus largement utilisé et validé à ce jour. Le ^{18}F FDG est transporté du plasma à la cellule de la même façon que le glucose. Il est ensuite immédiatement phosphorylé par l'hexokinase fluorodésoxyglucose-6-phosphate, l'empêchant ainsi de quitter la cellule ou d'y être métabolisé (36). Le fluor 18 se désintègre, avec une demi-vie de 110 min, en oxygène 18 non radioactif et donc sans conséquence sur la cellule. Le FDG permet d'avoir un reflet du métabolisme cellulaire du glucose, métabolisme augmenté notamment dans les processus tumoraux, et permet ainsi une caractérisation non invasive de l'agressivité biologique (37). Cependant, du fait d'une distribution physiologique importante au niveau cérébral,

l'utilisation du ^{18}F -FDG dans l'évaluation des glioblastomes peut s'avérer délicate (38). À l'inverse, en raison d'une fixation physiologique cérébrale relativement faible, les radiotraceurs du métabolisme des acides aminés peuvent apporter des informations supplémentaires dans la prise en charge des glioblastomes. Il s'agit du ^{11}C -méthionine, le plus utilisé et validé, mais dont la principale contrainte est la demi-vie du ^{11}C de 20 min nécessitant la proximité d'un cyclotron et limitant son utilisation en routine clinique ; la O-(2- ^{18}F -fluoroéthyl)-L-tyrosine (^{18}F -FET) et la 3,4-dihydroxy-6- ^{18}F -fluoro-L-phénylalanine (^{18}F -FDOPA) ont ainsi été développées. La ^{18}F -FET présente une fixation élevée dans les tissus tumoraux, une faible fixation en cas de processus inflammatoire et une haute stabilité (39). La ^{18}F -FDOPA est incorporée dans la cellule par les transporteurs d'acides aminés LAT, qui sont surexprimés par les cellules tumorales, et sa fixation est indépendante de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Il est important de noter qu'il existe une fixation physiologique des corps striés qui peut limiter l'interprétation des images en cas de lésions dans cette zone (40).

b. Détection initiale et évaluation du grade

L'utilisation du ^{18}F -FDG peut aider à différencier les gliomes de haut grade des autres types de tumeurs cérébrales. En effet, une étude sur 39 patients a mis en évidence une intensité de fixation corrélée au type tumoral ($p < 0,01$). Le lymphome cérébral présentait une fixation significativement plus importante que les autres lésions tumorales cérébrales ; les gliomes de haut grade présentaient une fixation significativement plus importante que les lésions secondaires cérébrales ($p < 0,05$) (41). Cependant, la fixation physiologique cérébrale et le manque de spécificité du ^{18}F -FDG restent des limitations importantes dans le domaine neuro-oncologique (hyperfixation de lésions non tumorales, comme les abcès à pyogène, la tuberculose ou la sarcoïdose cérébrale) (42). De fait, des études ont comparé l'utilisation du ^{18}F -FDG versus l'utilisation d'acides aminés radiomarqués dans cette indication (^{11}C -MET,

^{18}F -FDOPA) (43,44). Une étude sur 30 patients avec des gliomes ayant bénéficié d'une TEP au ^{18}F -FDG et d'une TEP à la ^{18}F -FDOPA a montré une différence significative du contraste tumeur versus cerveau au profit de la ^{18}F -DOPA, entraînant une sensibilité de détection de 96%, supérieure à la sensibilité de détection obtenue par TEP au ^{18}F -FDG (44). De plus, l'utilisation d'acides aminés radiomarqués présente des sensibilités de détection similaires, quel que soit l'acide aminé utilisé (45,46). La détermination non invasive du grade initial du gliome est un enjeu important. Selon les études, il existe une corrélation significative entre l'intensité de fixation du ^{18}F -FDOPA et le grade du gliome dans le cadre du diagnostic initial, avec une fixation significativement plus importante en cas de gliome de haut grade (40,47). La corrélation semble moins certaine dans les cas de récurrence (47). Enfin, la fusion des images TEP avec les données de l'IRM permet une localisation anatomique précise des foyers de fixation avec parfois la visualisation de lésions infra-radiologiques (48).

c. Evaluation post-thérapeutique

La TEP au ^{18}F -FDG montre une diminution de l'intensité de fixation après traitement, mais son manque de spécificité peut engendrer des fixations liées à des remaniements inflammatoires (49). La spécificité de l'examen concernant la différenciation entre radionécrose et récurrence tumorale reste faible, calculée à 70% dans une méta-analyse (50). Les acides aminés radiomarqués, notamment le ^{11}C -MET, permettent une meilleure différenciation entre ces deux processus (51,52). De façon similaire, la comparaison entre le ^{18}F -FDG et la ^{18}F -FDOPA a montré la supériorité de cette dernière dans cette indication, avec une sensibilité et une spécificité de détection de la récurrence tumorale supérieures (a fortiori dans le cas de gliome de bas grade) (53). Concernant la pseudo-progression, les acides aminés radiomarqués trouvent une indication en complément de l'IRM. En effet, une étude sur 25 patients ayant bénéficié d'une IRM et d'une TEP au ^{18}F -FET dans les 7 jours suivant la fin de la radio-chimiothérapie, a montré qu'une diminution d'au-moins 20% du rapport T/N (rapport

de la fixation tumorale sur la fixation du bruit de fond) était significativement corrélée à un meilleur pronostic. Les modifications des volumes prenant le contraste sur l'IRM en pondération T1 après injection de chélates de gadolinium n'avaient pas de valeur prédictive sur la survie (54). Ceci fait de la TEP aux acides aminés radiomarqués un outil utile dans la différenciation entre pseudo-progression et progression tumorale. Des études comparatives ont montré la supériorité de la TEP à la ^{18}F -FDOPA par rapport à la TEP au ^{18}F -FDG dans cette indication (44) ainsi que la meilleure spécificité de la ^{18}F -FDOPA comparativement à l'IRM avec injection de chélates de gadolinium, respectivement de 89% et 44% dans une étude sur 35 patients (55). Concernant le problème de la pseudo-réponse sur les données de l'IRM, notamment chez les patients traités par anti-angiogénique, l'utilisation de la ^{18}F -FDOPA apporte des données intéressantes. En effet, une étude sur 24 patients atteints de glioblastome sous traitement anti-angiogénique, a mis en évidence que les modifications du volume métabolique avaient une excellente corrélation avec le pronostic des patients et pouvaient ainsi identifier les patients bons répondeurs dès la deuxième semaine après l'instauration du traitement (56).

d. Délinéation des volumes-cibles de radiothérapie

Une définition précise du volume tumoral initial ainsi que son extension est cruciale dans la prise en charge du patient, notamment en vue de la radiothérapie externe. Cependant, la corrélation des données histologiques avec les données de l'IRM reste modeste. Une étude sur 18 patients a notamment montré une sous-estimation des volumes visualisés sur l'IRM dans 28% des cas (57). Il existe ainsi une place pour d'autres modalités d'imagerie, notamment métabolique. L'utilisation du ^{18}F -FDG ne présente pas d'atouts majeurs dans cette indication. En effet, une étude sur 27 patients a montré que le volume tumoral visualisé sur la TEP était significativement plus petit que celui visualisé sur l'IRM (58). Au contraire, des études ont mis en évidence que le volume tumoral visualisé sur la TEP à la ^{18}F -FDOPA était

significativement plus grand que celui visualisé sur l'IRM (avec calcul du rCBV), avec un contraste « tumeur sur bruit de fond » significativement plus élevé (59), que ce volume tumoral dépassait l'extension visualisée sur l'acquisition IRM avec injection de chélates de gadolinium (60) et qu'il arrivait de visualiser des lésions infra-radiologiques (48). De fait, la délimitation des volumes-cibles de radiothérapie externe sur les examens TEP, avec création d'un nouveau volume appelé *biological target volume* (BTV), apporte des données supplémentaires. Une étude sur 52 récidives de glioblastome a montré que toutes les récidives étaient incluses dans le BTV pré-opératoire (délinéé sur la TEP au ^{11}C -MET) (61). De plus, le BTV apporte des informations pronostiques ; la taille du BTV étant significativement corrélée au taux de survie des patients (62,63). La TEP peut également trouver une place intéressante dans ce que l'on appelle le *dose-painting* (64). La dose délivrée dans le volume tumoral est volontairement hétérogène selon les caractéristiques microscopiques de celui-ci (notamment en fonction de facteurs de radiorésistance comme l'hypoxie) avec une modulation des doses d'irradiation voxel par voxel afin d'augmenter la dose dans le tissu tumoral sans modifier les doses absorbées dans les tissus sains environnants (65). Ces techniques ne sont pour le moment pas encore validées et de multiples travaux sont en cours.

4. Revue de la littérature

Dans le cadre de ce travail de thèse, une revue systématique de la littérature actuelle sous forme d'article a été réalisée. Le but de cet article était d'évaluer le potentiel impact de la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA dans les différentes étapes de prise en charge des gliomes : le diagnostic initial et de récurrence, l'évaluation du grade, la place dans l'évaluation des thérapeutiques (radiothérapie et traitement systémique) et l'intérêt pronostic. Au total, 30 articles ont été inclus et analysés. Il semble que la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA puisse être considérée comme un outil supplémentaire dans l'évaluation et la gestion des gliomes. Des

études prospectives cohérentes sont cependant encore nécessaires pour élaborer des lignes directrices.

L'ensemble de cette revue de la littérature est disponible en annexe à la page 65 et est actuellement en révision dans le journal *Critical Reviews in Oncology/Hematology*.

II. Objectif de l'étude

Il existe ainsi une certaine hétérogénéité dans la définition des volumes cibles tumoraux de radiothérapie externe des glioblastomes et la place de la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA dans cette indication n'est pas clairement définie.

L'objectif initial de notre étude était de comparer la localisation et la congruence des volumes métaboliques délinéés sur la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA chez des patients atteints de glioblastome avec les volumes morphologiques de référence définis sur l'IRM cérébrale dosimétrique. De plus, nous avons également évalué la répartition des doses de radiothérapie au sein des différents volumes, à partir des plans de traitement établis sur les PTV. Ceci afin d'évaluer l'impact potentiel de la TEP-TDM en vue de la radiothérapie.

III. Matériel et méthode :

1. Patients

Sur la période de janvier 2018 à octobre 2018, nous avons prospectivement inclus 15 patients dans notre étude. Les critères d'inclusion étaient les suivants : nouveau cas de glioblastome prouvé histologiquement avec indication d'une radiothérapie adjuvante. Tous les patients ont donné leur consentement écrit pour l'extraction et l'utilisation des données issues de leurs examens TEP-TDM à des fins scientifiques.

2. Imagerie TEP-TDM

Tous les patients ont bénéficié d'une TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA, réalisée sur une caméra TEP-TDM hybride (Biograph mCT TOF, Siemens). Les patients étaient à jeun 4h avant l'injection du radiotracer. Pour tous les patients, 4 MBq/kg de ^{18}F -FDOPA ont été injectés par voie intraveineuse sans prémédication par carbidopa. Des acquisitions TEP-TDM centrées sur le cerveau ont été réalisées en moyenne 40 minutes après l'injection du radiotracer. Les images TEP ont été acquises selon une matrice de 400×400 pixels avec une taille de voxel de $1,02 \times 1,02 \times 2,03$ millimètres. Les acquisitions TDM afin d'obtenir la carte d'atténuation et les corrélations anatomiques ont été réalisées sans injection de produit de contraste. Les données TEP ont été reconstruites par algorithme itératif. Les acquisitions TDM, TEP et TEP-TDM étaient affichées sur une console de traitement d'image dédiée. L'ensemble des données a été traité en utilisant le logiciel Syngo.via, Siemens.

Pour chaque examen, différentes valeurs TEP ont été relevées. La SUVmax (Standardized uptake value maximale) et la SUVmean (SUV moyenne) de la tumeur étaient mesurées (par sphère VOI). Une sphère VOI de même volume était ensuite placée sur le parenchyme cérébral sain controlatéral pour mesure de la SUVmax à ce niveau. La SUVpeak était obtenue par mesure de la SUV moyenne dans une sphère de 1mL autour de la SUVmax de la tumeur. Le ratio Tumor/Striatum (T/S) était calculé par division de la SUVmax tumorale par la SUVmax des striatum. Enfin, le volume tumoral métabolique (MTV) à 40% (MTV40) correspondait au volume inclus dans une sphère VOI obtenue par seuillage semi-automatique à 40% de la SUVmax tumorale (à l'aide du logiciel Syngo.via, Siemens). Les valeurs de MTV30, MTV50 et MTV60 étaient obtenues de façon analogue en réalisant des seuils respectivement à 30%, 50% et 60% de la SUVmax tumorale.

3. Définition des volumes

Les volumes de radiothérapie ont été définis selon les recommandations actuelles de l'ANOCEF. Ils ont été délinéés pour chaque patient sur l'IRM dosimétrique par un médecin radiothérapeute expérimenté de la façon suivante : le *gross tumor volume* (GTV) correspondant à la prise de contraste sur la séquence T1 de l'IRM post-opératoire (avec injection de chélates de gadolinium), le *clinical target volume* (CTV) en appliquant une marge isotrope de 1 cm sur le GTV (GTV + 1 cm, corrigé manuellement aux limites d'extension anatomiques) auquel était ajouté la prise de contraste de la séquence FLAIR et non déjà intégrée dans le volume GTV + 1 cm et le *planning target volume* (PTV) en appliquant une marge isotrope de 0,3 cm au CTV.

Le *metabolic tumor volume* (MTV) a été défini de manière semi-automatique par seuillage, respectivement à 30%, 40%, 50% et 60% de la SUVmax tumorale. Une correction manuelle a été appliquée lorsque nécessaire (proximité des noyaux gris centraux, limites osseuses).

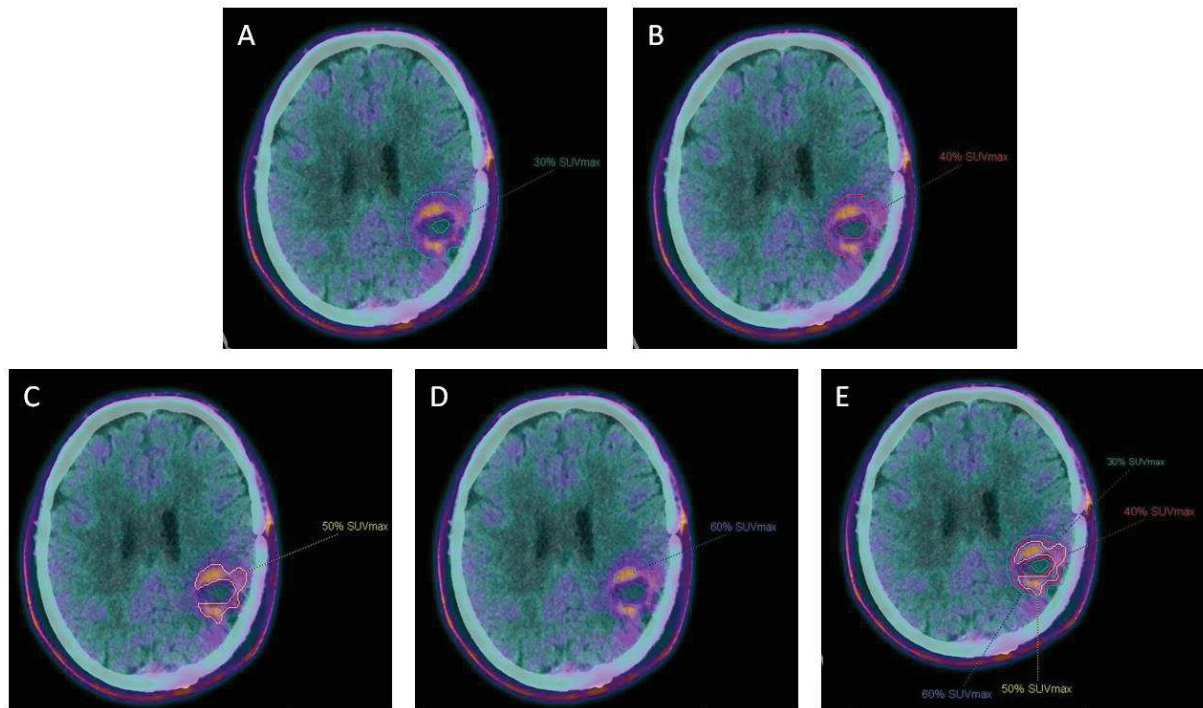


Figure 4. Exemple des différents volumes métaboliques obtenus pour le patient n°3.

A. Seuillage à 30% de la SUVmax tumorale en vert. B. Seuillage à 40% de la SUVmax tumorale en rouge. C. Seuillage à 50% de la SUVmax tumorale en jaune. D. Seuillage à 60% de la SUVmax tumorale en bleu. E. Correspondance de l'ensemble des volumes métaboliques.

4. Fusion et comparaison des volumes

Pour chaque patient, les images TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA ont été recalées et fusionnées avec les images de la TDM dosimétrique grâce au logiciel ArtiviewTM (Aquilab, Lille, France). Les opérateurs booléens d'intersection, d'union et d'exclusion ont ainsi été obtenus afin d'évaluer les concordances et discordances entre les différents volumes de radiothérapie (GTV, CTV et PTV) et les BTV (MTV30, MTV40, MTV50 et MTV60). Nous avons utilisé le coefficient de Dice pour évaluer la similarité de 2 volumes, selon la formule suivante :

$$2 \times (X \cap Y) / (X + Y).$$

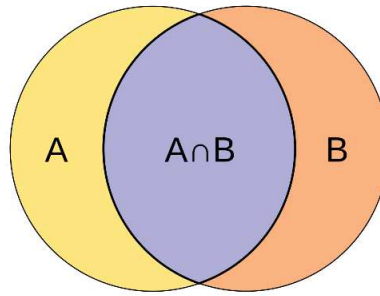


Figure 5. Exemple de coefficient de Sørensen-Dice, ici équivalent à $2 \times (A \cap B) / (A + B)$.

Nous avons calculé un pourcentage de chevauchement entre deux volumes selon la formule suivante : $(\text{volume d'intersection} / \text{volume total étudié}) \times 100$.

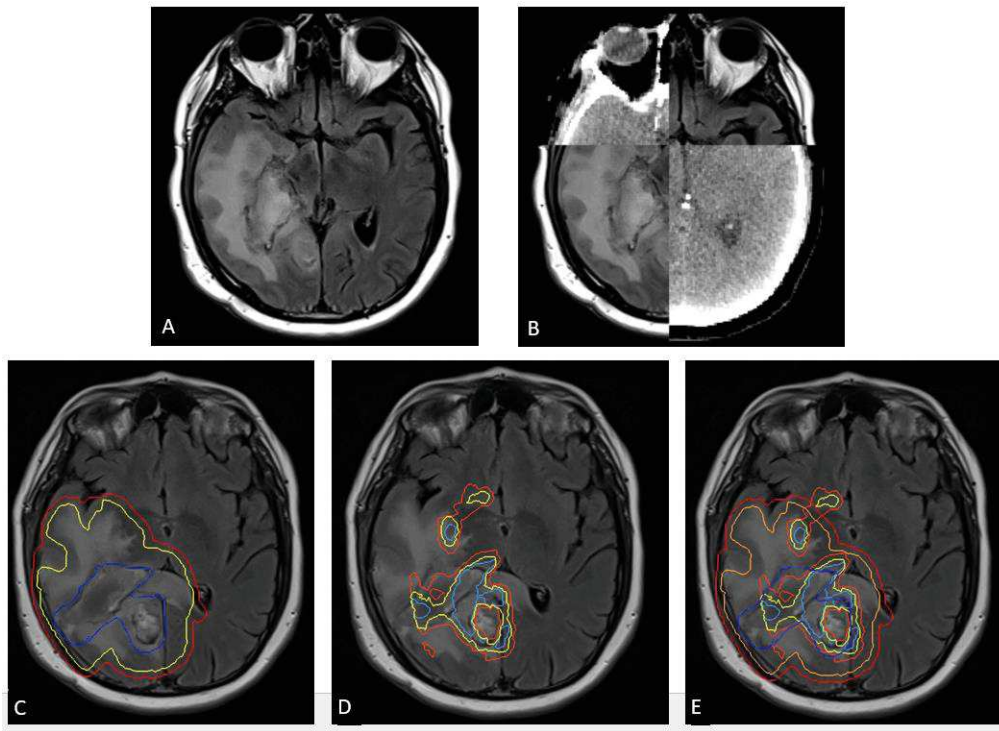


Figure 6. Exemple de procédure de fusion des volumes (patient n°12).

A. Coupe axiale de l'IRM dosimétrique en séquence T2 FLAIR. B. Fusion et recalage de l'IRM dosimétrique avec la TDM de la TEP à la ^{18}F -FDOPA. C. Volumes cibles de radiothérapie : GTV en bleu marine, CTV en jaune et PTV en rouge. D. Volumes cibles selon la TEP importés sur l'IRM dosimétrique : MTV40 rouge, MTV50 en jaune et MTV60 en bleu clair. E. Correspondance de l'ensemble des volumes (MTV et volumes de radiothérapie ; CTV en orange).

Selon les recommandations de l'ICRU83, la Dmean correspondait à la dose moyenne reçue par le volume, l'index d'homogénéité (IH, évaluant l'uniformité de la distribution de la dose au sein du volume) était défini par la formule : $IH = (D2\% - D98\%) / D50\%$; avec D2% : dose reçue par 2% du volume (Dnear-max), D98% : dose reçue par 98% du volume (Dnear-min), D50% : dose reçue par 50% du volume (Dmean). L'index de couverture (CO) : $CO = D95\% / D98\%$; avec D95% : dose reçue par 95% du volume, D98% : dose reçue par 98% du volume.

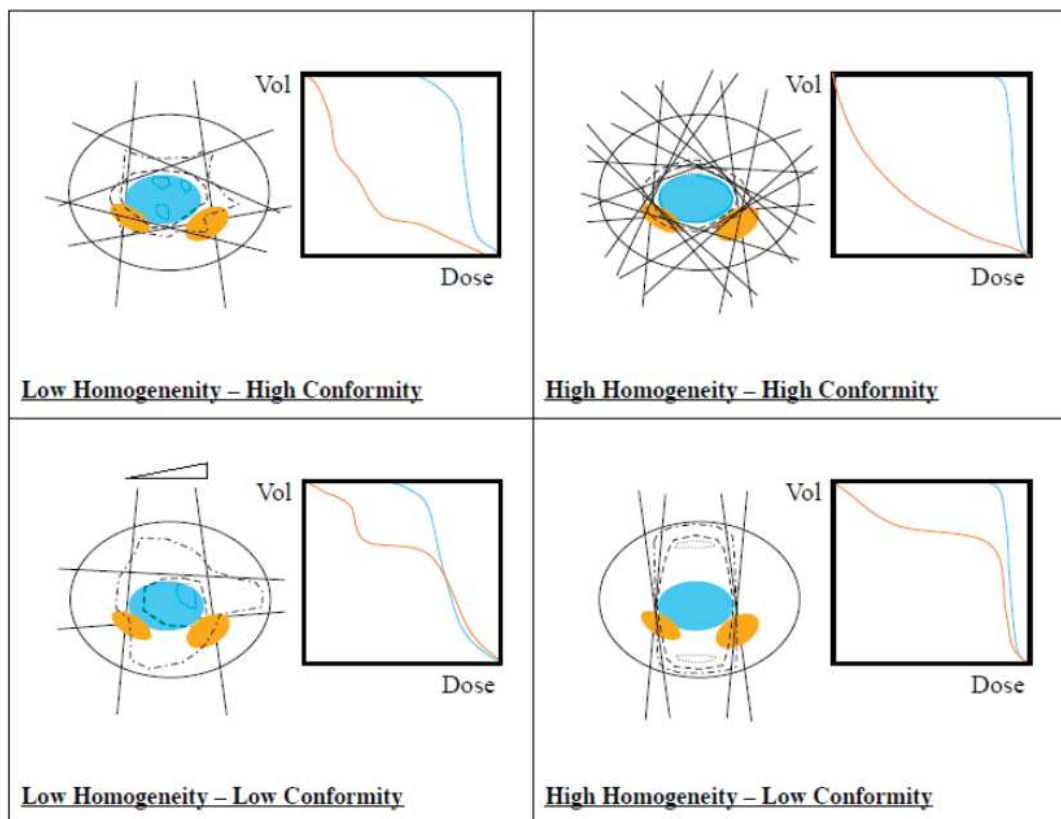


Figure 7. Implication des index d'homogénéité et de conformité, exemples selon l'ICRU83 (International Commission on Radiation Units and Measurements, rapport n°83).

5. Plan de traitement et histogramme dose-volume

Le plan de traitement complet de radiothérapie a été réalisé pour les 15 patients, en se basant uniquement sur les volumes délinéés à partir de l'IRM dosimétrique (GTV, CTV et PTV).

Tous les patients ont été irradiés en utilisant une technique d'irradiation avec modulation d'intensité volumétrique par arc thérapie (VMAT). Cette technique permet de moduler simultanément le débit de dose, la vitesse de rotation et la forme d'ouverture du collimateur multilame. Les plans de traitement ont été générés en utilisant le logiciel Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, Ca, EU). Le calcul des doses a été réalisé en utilisant l'algorithme AAA et une taille de grille de 2,5 mm ; pour l'optimisation l'algorithme PRO3 a été utilisé. Les histogrammes dose-volume ont ainsi été obtenus pour les 15 patients, aussi bien pour les volumes de radiothérapie que pour chaque volume métabolique. Chaque point d'une courbe représente le volume (en ordonnée) de l'organe considéré qui reçoit une dose au-moins égale à la dose lue en abscisse.

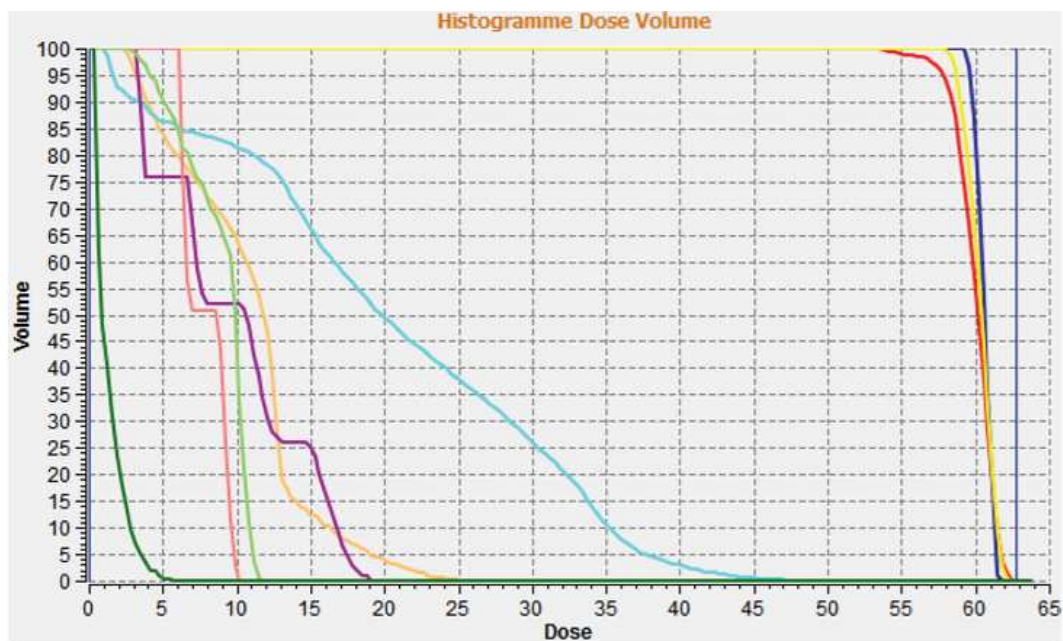


Figure 8. Exemple d'histogramme dose volume (patient n°10).

Volumes cibles : GTV en bleu, CTV en jaune, PTV en rouge. Quelques organes à risques associés : nerf optique droit en vert foncé, cochlée droite en rose, cochlée gauche en violet, nerf optique gauche en vert clair, chiasma en ocre et tronc cérébral en bleu clair.

6. Analyse statistique

Les différences entre les volumes GTV, CTV, PTV, MTV30, MTV40, MTV50 et MTV60, les différences entre les valeurs de dose, ainsi que les index d'homogénéité, de couverture et de conformité ont été évaluées par un t-test de Student (pour données appariées). La corrélation entre les différents volumes était évaluée par un test de Spearman (coefficient ρ). Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R Studio (version 3.6.0, RStudio, Inc). Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

IV. Résultats

1. Patients

Neuf hommes et 6 femmes ont été inclus prospectivement. L'âge moyen au diagnostic était de 59 ans (extrêmes 46 – 70). Un seul patient présentait un glioblastome porteur de la mutation IDH1 R132H. Ce patient était également le seul à avoir un glioblastome ayant une perte d'expression d'ATRX. La recherche de la méthylation était disponible pour 13 des 15 patients ; elle était présente chez 7 patients et absente chez 6 patients. L'expression de p53 était disponible pour 11 patients ; celle-ci était positive chez 3 patients. Le délai moyen entre le diagnostic iconographique et la prise en charge chirurgicale était de 15 jours (1 – 82). Sept patients ont bénéficié d'une exérèse macroscopique totale, 5 d'une chirurgie partielle et 3 d'une biopsie seule. Treize des 15 patients présentaient une suspicion de résidu tumoral sur l'IRM post-opératoire immédiate. Tous les patients ont bénéficié d'une chimio-radiothérapie concomitante adjuvante. Treize des 15 patients ont été traités selon le protocole EORTC/NCIC, avec une radiothérapie qui a délivré une dose totale de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy. Deux patients ont bénéficié du protocole de l'EORTC avec une radiothérapie délivrant une dose totale de 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy (66). Le délai moyen entre la chirurgie et la première séance de radiothérapie était de 50 jours (18 – 112). La

chimiothérapie concomitante par témozolomide était prescrite à la dose de 75mg/m²/jour. Un seul patient a présenté une toxicité iatrogène nécessitant l'arrêt prématuré du témozolomide, cinq jours avant la fin de la radiothérapie (toxicité hématologique de grade II et hépatique de grade III). À l'exception de ce patient, tous ont bénéficié par la suite d'une chimiothérapie d'entretien par témozolomide à la dose initiale de 150mg/m²/jour ; 10 patients ont bénéficié de 6 cures, 1 patient de 3 cures, 2 patients de deux cures et 1 patient d'une seule cure. Les 4 patients n'ayant pas bénéficié des 6 cures de témozolomide présentaient une progression des lésions sur l'IRM cérébrale de réévaluation.

2. TEP-TDM

Tous les patients ont bénéficié d'une évaluation par TEP-TDM à la ¹⁸F-FDOPA. En raison de difficultés techniques, seuls 8 patients ont pu bénéficier de l'examen avant le début de la chimio-radiothérapie, en moyenne 10 jours avant (extrêmes 0 – 21). Pour 7 patients, l'examen a été réalisé en cours de traitement, en moyenne 19 jours après le début du traitement (6 – 28). Tous les patients présentaient une hyperfixation résiduelle du radiotraceur (témoignant d'une augmentation locale du métabolisme des acides aminés). La SUVmax moyenne était de 4,8 avec une médiane de 4,07 (2,08 – 16,5). La SUVpeak moyenne était de 3,4 avec une médiane de 3,06 (1,67 – 10,68). La SUVmean moyenne était de 1,84 avec une médiane de 1,49 (1,22 – 4,68). Le rapport T/N moyen était de 2,8 avec une médiane de 3,19 (1,42 – 3,94). Le rapport T/S moyen était de 1,36 avec une médiane de 1,21 (0,59 – 2,31).

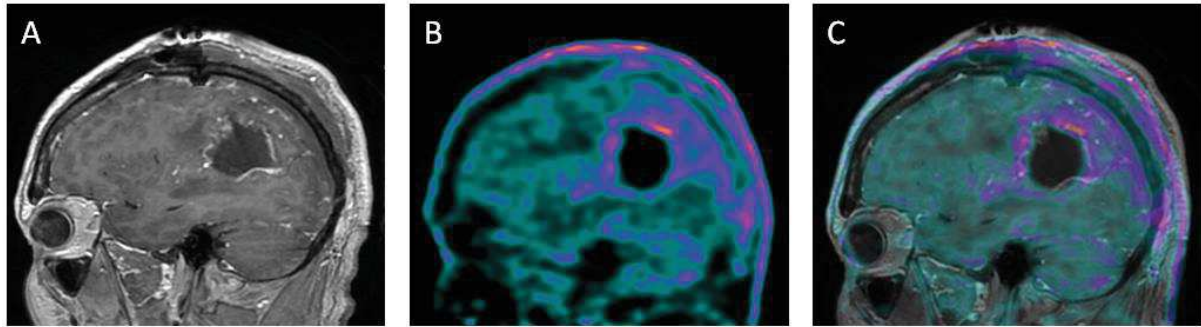


Figure 9. Exemple d'interprétation d'une TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA avec l'IRM post-opératoire.

A. Séquence T1 avec injection de chélates de gadolinium en coupe sagittale. B. Image TEP corrigée de l'atténuation en coupe sagittale. C. Fusion de l'IRM (séquence T1 injectée) avec la TEP corrigée de l'atténuation en coupe sagittale, montrant un foyer hyperfixant au niveau du pôle supérieur de la cavité d'exérèse, suspect de résidu tumoral.

3. Volumes

Comparaison des volumes

Tous les MTV étaient significativement différents les uns des autres : MTV30 versus MTV 40 ($p=2,3 \cdot 10^{-5}$; moyenne : $42,5 \text{ cm}^3$), MTV40 versus MTV50 ($p=6,1 \cdot 10^{-6}$; moyenne : $20,5 \text{ cm}^3$), MTV50 versus MTV60 ($p=2 \cdot 10^{-4}$; moyenne : $10,8 \text{ cm}^3$), MTV30 versus MTV50 ($p=1,07 \cdot 10^{-5}$; moyenne : $63,1 \text{ cm}^3$), MTV30 versus MTV60 ($p=1,3 \cdot 10^{-5}$; moyenne : $73,8 \text{ cm}^3$) et MTV40 versus MTV60 ($p=1,9 \cdot 10^{-5}$; moyenne : $31,3 \text{ cm}^3$). Le MTV diminuait significativement avec l'augmentation du seuil de l'iso-contour, reflétant une plus grande exigence de délinéation de la zone tumorale avide de radiotraceur.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le MTV30 et le GTV (moyenne : $25,1 \text{ cm}^3$, $p=0,2$) ni entre le MTV40 et le GTV (moyenne : $17,4 \text{ cm}^3$, $p=0,2$). Toutes les autres comparaisons entre les MTV et les volumes de radiothérapie (GTV, CTV et PTV) étaient toutes statistiquement significatives, avec des volumes TEP significativement plus petits que les volumes de radiothérapie.

Corrélation volume et profil de fixation

Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre la SUVmax et les MTV ou les volumes de radiothérapie. On observait cependant une tendance à la significativité entre la SUVmax et le CTV ($\rho=0,48$; $p=0,07$) ainsi qu'avec le PTV ($\rho=0,49$; $p=0,06$).

Il y avait une corrélation statistiquement significative entre la SUVpeak et le CTV ($\rho=0,52$; $p=0,05$) ainsi qu'entre la SUVpeak et le PTV ($\rho=0,53$; $p=0,04$). Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre la SUVpeak et le GTV ni avec les différents MTV.

Enfin, le ratio T/S ne présentait pas de corrélation statistiquement significative ni avec les MTV ni avec les volumes de radiothérapie.

Corrélation volume de radiothérapie et MTV

Les coefficients de Dice ont été réalisés pour chaque MTV avec le GTV, le CTV et le PTV. On notait une congruence globale relativement faible entre les MTV et les volumes de radiothérapie avec un Dice moyen de 24,7%. Le coefficient de Dice moyen le plus élevé était de 46,4% (4,7 – 78.1%) et concernait l'intersection entre le MTV30 et le CTV. Le coefficient de Dice moyen le plus faible était de 6,9% (0,6 – 17,6%) et concernait l'intersection entre le MTV60 et le PTV.

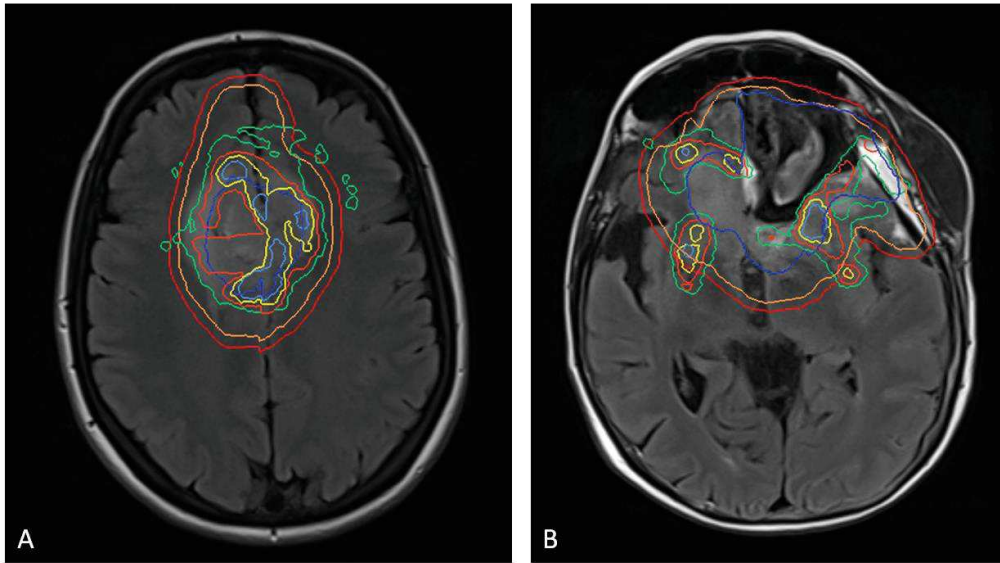


Figure 10. Exemples de fusion de volume.

GTV en bleu foncé, CTV en orange, PTV en rouge, MTV30 en vert, MTV40 en rouge, MTV50 en jaune, MTV60 en bleu clair. A. Congruence satisfaisante des volumes (patient n°8). B. Disparité importante entre les volumes métaboliques et les volumes morphologiques (patient n°14).

Concernant le chevauchement des volumes, une moyenne de 35,5% des MTV était contenue dans le GTV, 78,8% dans le CTV et 87,8% dans le PTV. À l'inverse, une moyenne de 33,9% du GTV était contenue dans les MTV, 18% du CTV et seulement 14,5% du PTV. En moyenne près de 90% des MTV étaient inclus dans le PTV et donc dans le volume irradié tandis qu'en moyenne moins de 15% du PTV était inclus dans le volume métabolique. Ceci montre une très importante disparité entre les volumes morphologiques et les volumes métaboliques.

Localisation des volumes métaboliques

Dans quelques cas les volumes métaboliques post-opératoires ne mettaient pas en évidence d'anomalie en regard de la cavité d'exérèse chirurgicale mais se situaient en grande partie dans l'œdème péri-lésionnel (visualisé sur la séquence T2 FLAIR) et correspondant à une partie du CTV. Ainsi, en moyenne 71,3% des MTV30, 78,5% des MTV40, 81,8% des

MTV50 et 83,7% des MTV60 étaient inclus dans le CTV. De plus, ces volumes métaboliques étaient bien plus petits que les CTV dans lesquels ils étaient inclus.

Afin d'affiner la localisation des volumes, nous avons également délimité le volume CTV FLAIR correspondant à l'œdème péri-lésionnel. Nous rapportons ainsi que 41,9% des MTV30, 50,4% des MTV40, 55,2% des MTV50 et 56,7% des MTV60 étaient respectivement inclus dans l'hypersignal FLAIR visualisé sur l'IRM.

Nous rapportons notamment les cas des patients 2, 10 et 15: pour le patient 2, 82% du MTV30 et 100% des MTV40, MTV50 et MTV60 étaient inclus dans l'œdème ; pour le patient 10, 69% du MTV30, 85% du MTV40 et 100% des MTV50 et MTV60 étaient respectivement inclus dans l'œdème ; pour le patient 15 : 62,6% du MTV30 et 100% des MTV40, MTV50 et MTV60 étaient inclus dans l'œdème.

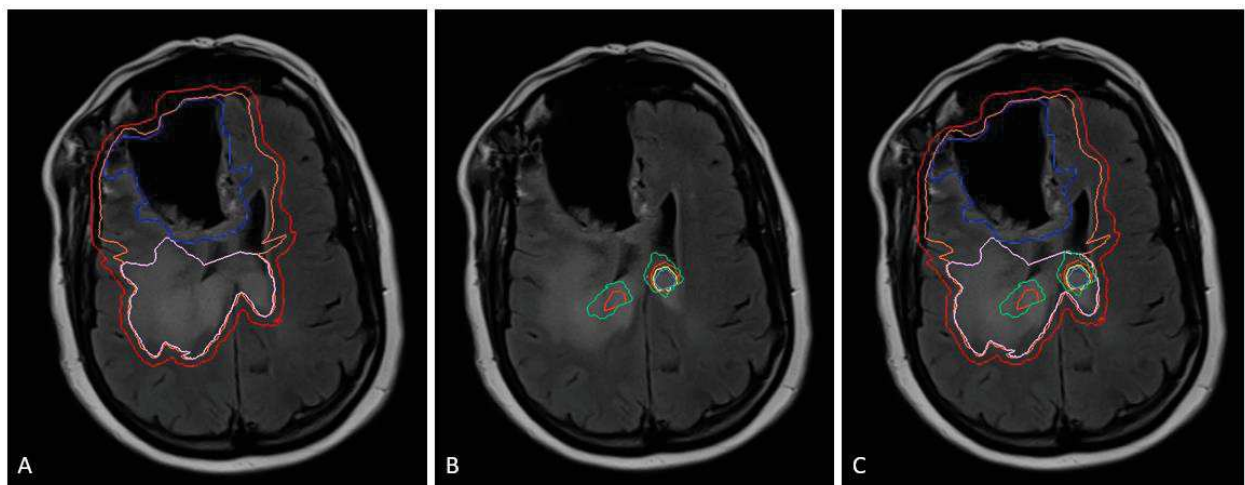


Figure 11. Exemples de volumes métaboliques par rapport à l'œdème péri-lésionnel.

A. GTV en bleu marine, CTV en orange, « CTV FLAIR » en rose et PTV en rouge. B. MTV30 en vert, MTV40 en rouge, MTV50 en jaune et MTV60 en bleu clair. C. L'ensemble des volumes métaboliques est situé dans le volume « CTV FLAIR » (patient n°15).

4. Dose

A partir du plan de traitement établi sur le PTV, nous avons comparé les doses et les index d'homogénéité et de couverture dans les MTV.

Comparaison des doses

La Dnear-min (correspondant à la D98%) était significativement plus élevée dans le GTV que le CTV (moyenne des différences de 0,15 Gy ; $p=0,055$) ainsi que dans le CTV par rapport au PTV (1,2 Gy ; $p=0,0002$). La Dnear-min était significativement plus faible dans le MTV30 comparée à celle dans le MTV40 (4,5 Gy ; $p=0,03$) ; il n'y avait pas de différence significative en matière de Dnear-min entre le MTV40 et le MTV50 ($p=0,1$) ni entre le MTV50 et le MTV60 ($p=0,09$). À l'exception de la Dnear-min dans le MTV60 par rapport au PTV ($p=0,08$), l'ensemble des comparaisons de Dnear-min dans les MTV avec les Dnear-min dans les volumes de radiothérapie présentait des différences statistiquement significatives.

Les Dmean étaient significativement plus faibles dans les GTV comparées à celles des CTV (moyenne des différences de 0,19 Gy ; $p=0,003$) et significativement plus élevées dans les CTV par rapport à celles dans les PTV (0,1 Gy ; $p=0,0004$). À l'inverse, les Dmean dans les différents MTV ne présentaient pas de différence statistiquement significative (Dmean-MTV30 versus Dmean-MTV40 $p=0,1$; Dmean-MTV40 versus Dmean-MTV50 $p=0,06$; Dmean-MTV50 versus Dmean-MTV60 $p=0,09$). Il n'y avait pas de différence significative entre la Dmean dans le MTV60 et la Dmean des différents volumes de radiothérapie (versus GTV $p=0,1$, versus CTV $p=0,09$ et versus PTV $p=0,1$). Une tendance était observée entre la Dmean du MTV50 et celle des volumes de radiothérapie (versus GTV $p=0,07$, versus CTV $p=0,05$ et versus PTV $p=0,06$). Enfin, l'ensemble des Dmean dans le MTV30 et le MTV40 était significativement différent de celui des volumes de radiothérapie, avec une Dmean significativement plus basse dans les MTV.

Enfin, concernant la Dnear-max (ou D2%), on observait une dose significativement plus faible dans les GTV comparé à celle dans les CTV (moyenne des différences de 0,7 Gy ; $p=0,00002$) ; il n'y avait pas de différence significative entre la Dnear-max des CTV et celle des PTV ($p=0,3$). La D2% était significativement plus élevée dans le MTV40 comparé au MTV50 (moyenne : 0,1 Gy ; $p=0,02$) ainsi que dans le MTV50 comparé au MTV60 (moyenne 0,08 Gy ; $p=0,005$) ; on observait une tendance entre le MTV30 et le MTV40 ($p=0,06$). À l'exception de la Dnear-max dans le MTV60 comparée à celle des GTV (moyenne : 0,2 Gy ; $p=0,09$), l'ensemble des comparaisons entre MTV et volumes de radiothérapie présentait des différences statistiquement significatives en matière de Dnear-max.

Comparaison des index de radiothérapie

Le PTV étant le volume finalement irradié, nous avons réalisé les comparaisons des MTV uniquement avec ce volume.

La médiane de l'IH était de 0,229, 0,0467, 0,0435, 0,0348 et 0,0566 respectivement pour le MTV30, le MTV40, le MTV50, le MTV60 et le PTV. L'IH était significativement plus grand dans le MTV30 (moyenne : 0,3 ; $p=0,006$) ainsi que dans le MTV40 (moyenne : 0,2 ; $p=0,02$), indiquant une répartition moins homogène de la dose au sein de ces volumes. Il n'y avait pas de différence significative avec le MTV60 ($p=0,2$) et une tendance avec le MTV50 ($p=0,07$).

Concernant le CO, la médiane était respectivement de 0,81, 0,97, 0,98, 0,98 et 0,97 pour le MTV30, le MTV40, le MTV50, le MTV60 et le PTV. Le CO était significativement plus petit dans le MTV30 (moyenne : 0,3 ; $p=0,005$) et le MTV40 (moyenne : 0,2 ; $p=0,02$) comparé à celui des PTV ; on observait une tendance avec le MTV50 ($p=0,06$) et l'absence de différence significative avec le MTV60 ($p=0,1$).

Ces résultats montrent une répartition de dose et une couverture du volume cible tumoral équivalentes entre le PTV et le MTV60 et quasi-équivalentes entre le PTV et le MTV50.

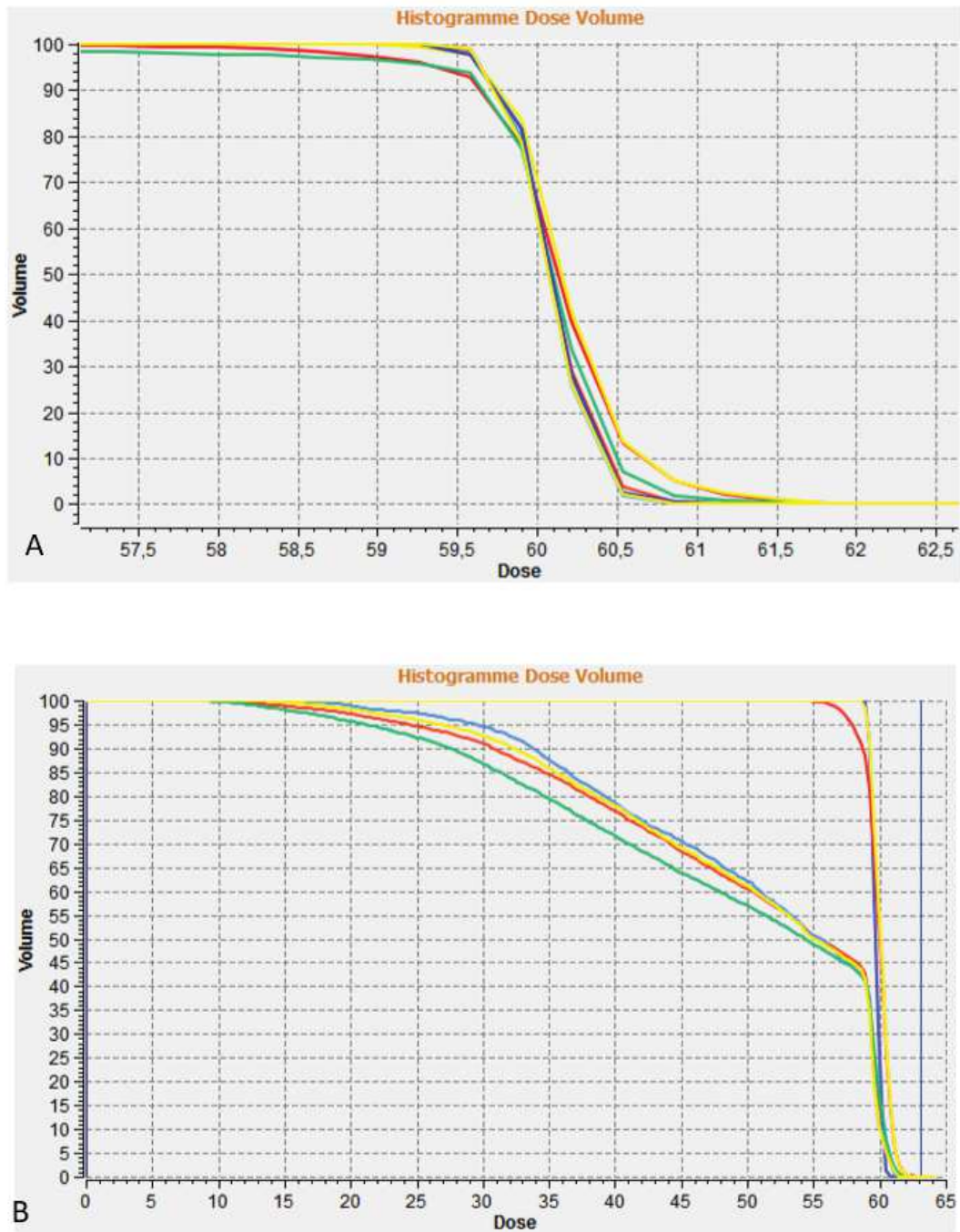


Figure 12. Exemples d'histogramme dose-volume.

MTV30 en vert, MTV 40 en rouge, MTV50 en jaune, MTV60 en bleu clair, GTV en bleu marine, CTV en jaune, PTV en rouge. A. Couverture et homogénéité de dose superposables et satisfaisantes entre les MTV et les GTV, CTV et PTV (patient n°9). B. Mauvaise couverture et homogénéité de dose au sein des MTV (patient n°6)

5. Synthèse

Concernant l'évaluation des volumes, on notait l'absence de différence significative entre le MTV30 et le GTV ainsi qu'entre le MTV40 et le GTV. Ceci semble indiquer que, de manière générale, les BTV doivent être considérés un équivalent du GTV.

La valeur de la SUVpeak était significativement corrélée aux volumes du CTV et du PTV, indiquant que le volume tumoral et le volume cible semblent augmenter lorsque la tumeur est plus avide de ^{18}F -FDOPA.

La congruence entre les volumes de radiothérapie et les volumes de médecine nucléaire restait relativement faible. On notait cependant qu'en moyenne, près de 90% des MTV étaient inclus dans le PTV. De plus, certains volumes métaboliques étaient entièrement situés dans l'œdème péri-lésionnel.

En matière de dose et de répartition de dose au sein du volume cible, le MTV60 était celui qui présentait le moins de différence significative avec le PTV.

V. Discussion

1. **Volume**

Les résultats de cette étude ont principalement montré une faible congruence entre les volumes définis par la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA et les volumes définis par les radiothérapeutes sur l'IRM dosimétrique, avec un coefficient de Dice moyen de 24,7%, et ce, quel que soit le seuillage utilisé pour définir le MTV. De plus, un résultat surprenant était la corrélation significative entre la valeur de la SUVpeak et la valeur des CTV et PTV.

La corrélation significative entre l'intensité de captation de la ^{18}F -FDOPA et le taux de survie des patients a été décrite dans de multiples études (67–69). Concernant les volumes de radiothérapie, cette corrélation est moins évidente. Une étude incluant 119 patients atteints d'un cancer du poumon a montré que seuls le performance status et le GTV étaient significativement corrélés à la survie lors de l'analyse multivariée (70). Dans le cas de glioblastome, une seule étude a montré une corrélation significative entre le taux de survie sans progression et le CTV ($p=0,03$) chez 81 patients de façon rétrospective. On peut supposer que la corrélation observée dans notre étude entre la SUVpeak et le CTV, s'explique par le fait que ce sont deux facteurs pronostiques, et évoluent ainsi dans le même sens. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires afin de vérifier ce résultat ; notre travail ayant été faite de façon rétrospective et n'incluant qu'un faible nombre de patients.

Les recommandations actuelles n'incluent pas les MTV dans la délinéation des volumes cibles de radiothérapie des glioblastomes (aussi bien selon l'EORTC, selon le RTOG et selon l'ANOCEF). Nos résultats indiquent cependant que la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA post-opératoire apporte dans certains cas des données supplémentaires, notamment par la visualisation de lésions tumorales cérébrales à distance du site initial.

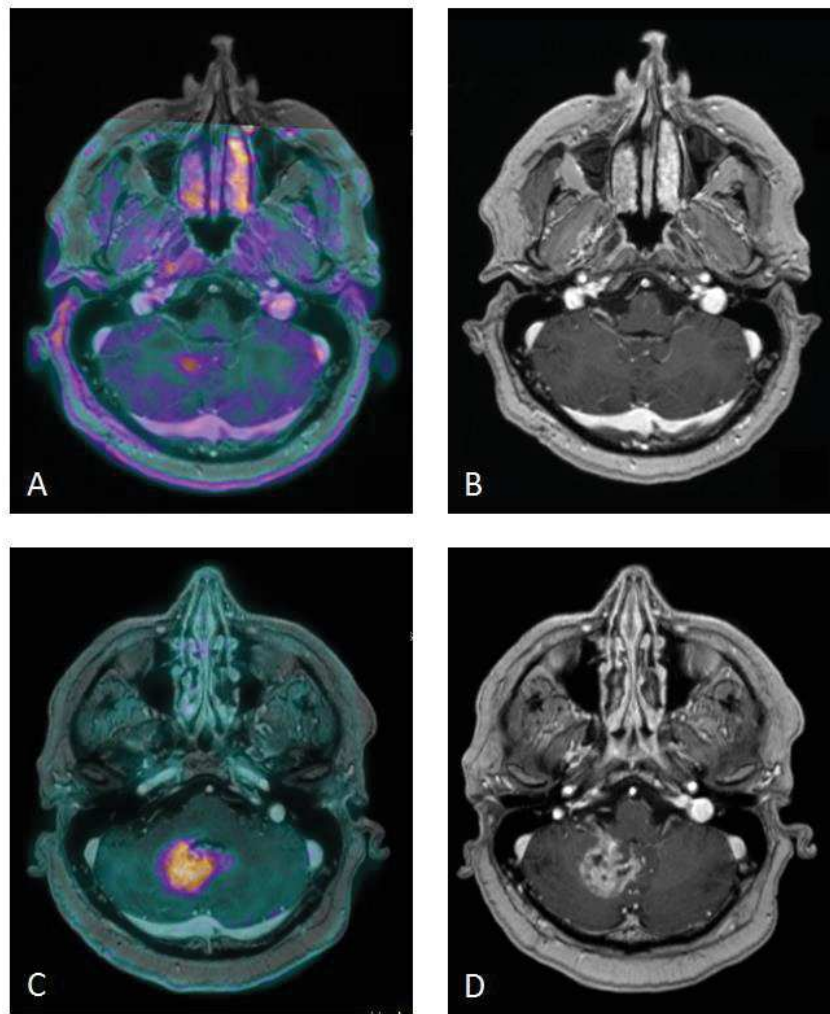


Figure 13. Apport de la TEP-TDM dans la visualisation de lésion à distance.

A. Visualisation d'un foyer discrètement hyperfixant cérébelleux droit sur la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA post-opératoire, non intégré dans le plan de traitement de radiothérapie selon les recommandations actuelles utilisant exclusivement l'IRM (patient n°12). B. IRM en séquence T1 avec injection en coupe axiale ne montrant pas d'anomalie morphologique en regard. C. Réévaluation à 4 mois objectivant une très nette progression de l'étendue et de l'intensité de fixation du foyer cérébelleux droit. D. Apparition d'une volumineuse lésion cérébelleuse droite sur l'IRM.

D'autres études confirmaient nos résultats. En effet, Kazda *et al.* ont inclus 8 patients de façon rétrospective et ont comparé les plans de traitement obtenus à partir des MTV (par TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA) et des volumes de radiothérapie. Le MTV était défini par seuillage selon le ratio $T/N > 2$. Le MTV obtenu était en moyenne 4,4 fois plus grand que le GTV et la congruence entre ces deux volumes n'était que de 6% à 36%. Tout le MTV était cependant

contenu dans le volume FLAIR défini sur l'IRM (71). Niyazi *et al.* ont également montré des différences significatives entre les volumes définis sur l'IRM et les volumes métaboliques (obtenus par TEP-TDM à la ^{18}F -FET). Leur article a inclus 17 patients avec un volume défini par le ratio $T/N > 1,5$. L'équipe a montré une congruence modeste entre ces volumes, définie par un index de conformité de 0,73, significativement différent de la valeur optimale de 1 (Conformity Index = $(CTV_{\text{IRM}} \cap CTV_{\text{PET}}) / (CTV_{\text{IRM}} \cup CTV_{\text{PET}})$) (72).

Des auteurs ont également comparé les MTV obtenus par TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA avec des données morphologiques plus spécifiques, notamment avec la cartographie du $rCBV$ et la cartographie du coefficient de diffusion obtenues sur l'IRM. Ciccone *et al.* ont ainsi analysés 44 patients. Le MTV était défini par le ratio $T/N > 1,6$. Les auteurs ont montré que le MTV était significativement plus grand que celui défini par l'IRM ($p < 0,00001$) et qu'il n'y avait pas de corrélation entre les deux ($r = 0,19$, $p = 0,17$). De plus, une très faible congruence entre ces deux volumes était observée, seulement de 1,38% en moyenne (0 – 39,22%) (59). Les travaux de Rose *et al.* ont comparé les données acquises pour 15 patients. Le MTV était défini de façon visuelle puis un seuillage à 80% de la SUVmax était réalisé pour isoler la zone tumorale la plus avide de ^{18}F -FDOPA. Les MTV étaient significativement plus grands que ceux définis par l'IRM ($p = 0,0009$) et la congruence était également très modeste entre ces deux volumes, de 9,6% en moyenne (0% - 28,2%) (73).

Ces publications et les résultats de notre étude soulèvent la question de la définition du MTV, et particulièrement de la technique à utiliser pour sa délinéation ainsi que de l'interprétation à leur donner afin de les intégrer dans la prise en charge du patient.

Un premier rapport d'expert publié en 2009 définissait deux grandes méthodes de délinéation : les méthodes visuelles mais dépendantes de l'expérience de l'opérateur et moins reproductibles, et les méthodes automatiques et semi-automatiques (74). Parmi celles-ci, l'une

des méthodes les plus répandues est l'utilisation d'un seuillage à un pourcentage de la SUVmax (notamment à 40% de la SUVmax). Cette méthode a été objectivée par une étude sur fantôme qui montrait une bonne corrélation entre les volumes TDM du fantôme et les volumes de SUVmax avec un seuil de 36% à 44% (75). D'autres méthodes adaptatives ont ensuite été développées, avec notamment l'utilisation de ratio de la fixation tumorale sur la fixation du tissu sain environnant ou l'utilisation d'algorithmes plus complexes.

Plusieurs études ont comparé ces méthodes pour définir le MTV. Nestle *et al.* ont comparé quatre méthodes de contourage chez 25 patients atteints d'un cancer du poumon, en utilisant la TEP-TDM au ^{18}F -FDG : une délinéation visuelle par un opérateur expérimenté, un seuillage avec une valeur seuil de SUV de 2,5, un seuillage à 40% de la SUVmax et un ratio tumeur sur tissu sain pulmonaire. Ils ont ensuite comparé ces volumes aux volumes délinéés sur la TDM dosimétrique. La méthode visuelle, le seuillage absolu de plus de 2,5 et le ratio sur le tissu sain étaient corrélés au volume tomодensitométrique ($p < 0,02$) tandis que le seuillage à 40% de la SUVmax ne montrait pas de corrélation significative. De plus, les différences de volumes étaient significativement liées à la taille de la lésion et l'hétérogénéité de fixation du radiotraceur (76). Wang *et al.* ont comparé le CTV de la tomодensitométrie avec 4 méthodes de délinéation du MTV (également par TEP-TDM au ^{18}F -FDG) : 42% de la SUVmax, 42% de la SUVmax avec correction de l'effet de volume partiel, un seuillage selon une formule spécifique ($\text{seuil} = 0,4 \times (\text{SUVmax} - \text{background}) + \text{background}$) et un seuillage selon un algorithme adaptatif itératif prenant en compte la SUVmax et la SUVmean de la tumeur. L'ensemble de ces méthodes étaient corrélées au CTV mais avec une robustesse variable ($R : 0,37$ à $0,714$), démontrant une hétérogénéité de résultats selon la méthode utilisée (77). Chen *et al.* ont montré que les méthodes adaptatives étaient plus performantes que le seuillage par une valeur absolue ou selon un pourcentage de fixation. En effet, ces

dernières sous-estimaient la valeur du MTV en comparaison du volume délinéé sur la tomodensitométrie (78).

Plus récemment, une revue de la littérature a inclus 100 articles sur ce sujet afin de comparer les différentes méthodes employées de délinéation. Les auteurs ont relevé une très grande hétérogénéité des techniques utilisées selon les articles : 32% utilisaient un seuillage absolu, 30% un pourcentage de la SUVmax, 5% un ratio sur le tissu sain environnant, 3% une méthode adaptative (utilisant un rapport sur la fixation hépatique ou médiastinale), 14% une méthode algorithmique et 16% plusieurs méthodes. Les conclusions de cet article étaient que la méthode de segmentation devait dépendre des résultats recherchés. Pour évaluer une corrélation avec des données cliniques, un seuillage absolu ou sur un pourcentage de la SUV semblait plus adapté ; pour évaluer une hétérogénéité tumorale ou un suivi volumique au cours du traitement, les méthodes algorithmiques étaient plus performantes (79).

De fait, la question est de savoir ce que traduit le volume métabolique et quel est son rôle dans la prise en charge du patient, notamment en radiothérapie.

Daisne *et al.* ont corrélé les données de volume obtenu par scanner, IRM et TEP-TDM au ^{18}F -FDG avec les données histologiques dans des cas de carcinome épidermoïde pharyngolaryngé. Ils ont montré que le volume tumoral histologique ($12,6 \text{ cm}^3$) était significativement plus petit que le volume délinéé par scanner ($20,8 \text{ cm}^3$, $p=0,003$), par IRM ($23,8 \text{ cm}^3$, $p=0,001$) ou TEP au ^{18}F -FDG ($16,3 \text{ cm}^3$, $p=0,06$). Le volume métabolique défini sur la TEP était cependant le plus proche du volume de référence histologique (80). Une seconde étude concernant 66 patients atteints de carcinome oropharyngé ou de la cavité buccale trouvait les mêmes résultats ; les volumes IRM et par TEP-TDM surestimaient le volume histologique. Dans cette étude, les volumes IRM présentaient moins de différences avec le volume de référence ($p=0,007$) que les volumes par TEP-TDM ($p<0,0001$) (81).

L'article de Mercieca *et al.* a comparé le volume histologique de référence avec les volumes obtenus par seuillage automatique sur un pourcentage de SUVmax et de SUVpeak. Les volumes métaboliques étaient également plus grands que le volume de référence (+3,94% pour la SUVmax et +4,38% pour la SUVpeak). La SUVmax (corrigée du bruit de fond) présentait une excellente corrélation avec le volume histologique ($R^2=0,913$) avec un seuillage optimal moyen à 47% +/- 10% ; la SUVpeak (corrigée du bruit de fond) présentait également une excellente corrélation ($R^2=0,908$) avec un seuillage optimal moyen de 60% +/- 15% (82). Dans l'ensemble de ces travaux, les mêmes limitations liées à la TEP-TDM étaient observées : un certain degré d'imprécision dû à la définition du seuil pour tracer le volume métabolique, à une résolution spatiale modeste et à une distribution de la dose hétérogène au sein des formes tumorales complexes.

Concernant la validation histologique des volumes dans le cas de gliome, la difficulté tient principalement dans le fait que les tumeurs ne peuvent pas être extraites en bloc. Il existe ainsi très peu de données à l'heure actuelle. Pafundi *et al.* ont réalisé une étude pilote en incluant de façon prospective 10 patients atteints de tumeur cérébrale primitive. Ils ont réalisé des biopsies sur différentes zones tumorales : les zones DOPA positives et T1 gadolinium positives, les zones DOPA positives et T1 gadolinium négatives et les zones DOPA négatives et T1 gadolinium négatives (il n'y avait pas de zones DOPA négatives et T1 gadolinium positives dans leur cohorte). Les contours étaient délinéés de façon visuelle par un opérateur expérimenté et une zone « de haut-grade » sur la TEP-TDM était définie par un seuillage avec un ratio de $T/N > 2$. Les auteurs ont montré la meilleure précision diagnostique de la TEP-TDM de 73,9% versus 30,4% pour l'IRM avec injection de chélates de gadolinium (60). Par ailleurs les auteurs ont montré que le pourcentage du contour DOPA positif en dehors du contour T1 gadolinium était en moyenne de 67,1% (15,1% – 100%). La totalité de la zone

DOPA positive était contenue dans la zone T2 FLAIR mais à l'inverse la zone T2 FLAIR était, en moyenne, à 87,3% en dehors de la zone DOPA positive (70,6% - 99,9%).

Cela rejoint l'un de nos résultats qui montrait que, selon le seuillage utilisé, près de 90% du volume métabolique était inclus dans le CTV, tandis que seulement 10 à 20% du CTV était inclus dans le volume métabolique. Ceci pourrait effectivement amener à modifier la définition actuelle du CTV. Un nouveau plan de traitement de radiothérapie pourrait ainsi être défini de la sorte : le GTV correspondant à la prise de contraste sur l'IRM en séquence T1 après injection de chélates de gadolinium, le CTV correspondant au volume métabolique de la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA et le PTV correspondant à l'union de ces deux volumes auquel serait ajoutée une marge isotrope. Cette hypothèse reste cependant à évaluer.

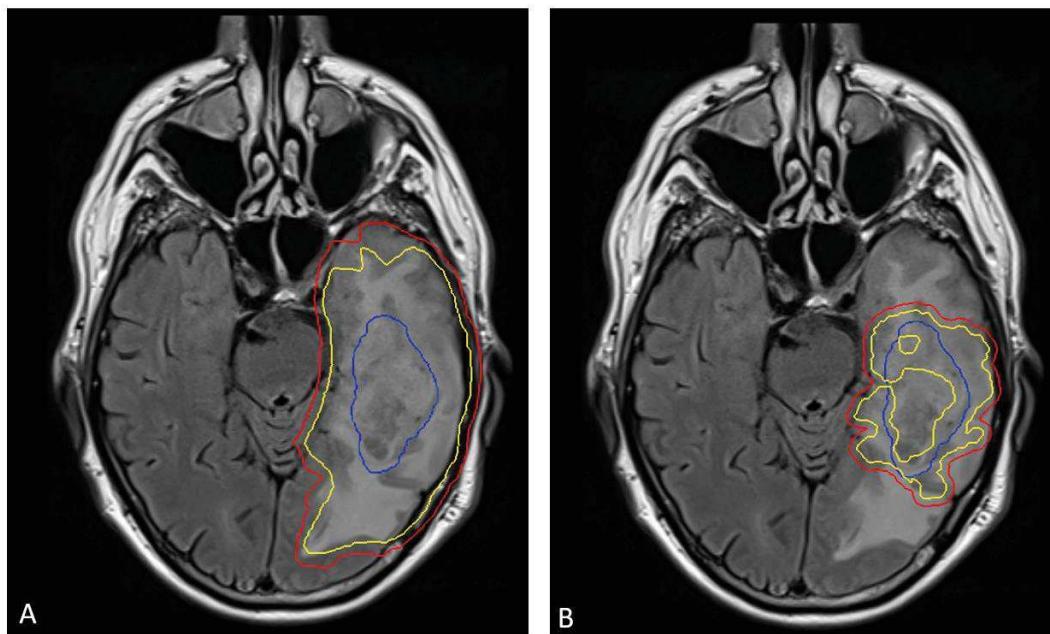


Figure 14. Exemple d'intégration du MTV dans la définition des volumes cibles.

A. Volumes actuellement utilisés : GTV en bleu, CTV jaune et PTV en rouge. B. Proposition de volumes cibles intégrant le MTV : GTV en bleu (identique aux recommandations actuelles), CTV en jaune correspondant au MTV avec un seuillage à 40% de la SUVmax et PTV en rouge (marge isotrope de 3 mm autour du CTV). On visualise ainsi une nette réduction du volume total irradié.

L'utilisation de l'imagerie métabolique pour guider la radiothérapie externe semble dès lors pertinente, bien que les résultats de notre étude aient montré une faible congruence entre les volumes morphologiques et les MTV. Ceci est principalement expliqué par la prise en compte de l'ensemble de la prise de contraste FLAIR pour la délinéation du CTV. Ceci est notamment basé sur une étude ancienne qui montrait que l'infiltration microscopique n'était pas visible sur les images IRM dans 28% des cas de récurrence de gliomes (en comparaison avec les données histologiques post-mortem) (57). Ces résultats rejoignent ceux de Barajas *et al.* qui ont réalisé 119 biopsies guidées par imagerie IRM. Des foyers tumoraux étaient retrouvés dans 90% des échantillons avec prise de contraste aux chélates de gadolinium mais également dans 81% des échantillons sans rehaussement sur l'IRM (83).

La prise de contraste FLAIR reste aspécifique et correspond à la présence d'eau libre et extracellulaire en lien principalement avec l'œdème réactionnel. Cet œdème peut être tumoral mais présente également une composante inflammatoire non négligeable. Ceci entraîne de fait une certaine surestimation du volume irradié en radiothérapie par la non spécificité du volume T2 FLAIR utilisé pour définir le CTV.

L'équipe de Navarria *et al.* a ainsi comparé un CTV1 correspondant à la prise de contraste FLAIR +10 mm, un CTV2 correspondant à la prise de contraste gadolinium +20 mm et un volume métabolique délinéé de façon visuelle sur la TEP-TDM au ^{11}C -MET. Les auteurs ont montré que le MTV était inclus à 100% dans le CTV1 et à 74% dans le CTV2. De plus, la récurrence tumorale montrait un chevauchement de 43% avec le CTV1, de 83% avec le CTV2 et de 97% avec le MTV (61). Cette étude souligne la discordance entre l'œdème inflammatoire réactionnel et tumoral indissociable sur la séquence FLAIR ; ainsi que l'apport de la TEP-TDM aux acides aminés non pas en tant que contour de radiothérapie de référence mais comme un outil supplémentaire pour objectiver l'infiltration tumorale microscopique et éventuellement modifier le CTV tel qu'il est défini selon les recommandations actuelles. Ces

travaux suggèrent qu'une modification des doses délivrées pourrait être envisagée : soit passant par la réduction des doses au sein des volumes non avides de radiotraceur, soit par l'augmentation des doses au sein des volumes intensément hyperfixants.

2. Dose

Une majoration des doses de radiothérapie pourrait être appliquée sur les MTV intensément hyperfixants, correspondant à des zones tumorales à contingents plus agressifs. Des études ont évalué la faisabilité technique d'une augmentation de la dose au sein d'un volume compris dans le PTV. Piroth *et al.* ont montré qu'un complément de dose était réalisable et que les techniques d'IMRT (*intensity modulated radiation therapy*) entraînaient une meilleure couverture et homogénéité de dose au sein du volume, par opposition aux techniques de radiothérapie 3D classiques (84). Les travaux de Holm *et al.* ont comparé les techniques d'IMRT, de VMAT (*volumetric modulated arc therapy*) et d'IMPT (*intensity modulated proton therapy*) dans cette indication. Là encore, ces 3 techniques permettaient de délivrer un complément de dose au sein du volume, avec une meilleure efficacité de la proton thérapie (85).

Quelques rares travaux ont alors intégré ces augmentations de dose basées sur des volumes métaboliques, en utilisant aussi bien du ^{18}F -FDG que du ^{18}F -FET. Douglas *et al.* ont inclus 40 patients de façon prospective. Les patients étaient irradiés selon les volumes IRM classiques jusqu'à la dose de 45-50,4 Gy. Ils bénéficiaient ensuite d'une TEP-TDM au ^{18}F -FDG et un nouveau volume correspondant à l'hyperfixation du radiotraceur était créé. Ce volume était ensuite irradié jusqu'à une dose totale de 79,4 Gy (pour 30 patients). La médiane de survie globale était de 70 semaines, la médiane de survie sans progression était de 24 semaines. Il n'y avait pas de différence en termes de survie entre les patients ayant bénéficié d'une augmentation de dose et une cohorte de patients traités de façon classique au sein de leur

établissement. Il n'y avait pas de toxicité grade 3 ou 4 (86). Une seconde étude, menée par Piroth *et al.*, a inclus prospectivement 22 patients. Pour chaque patient un CTV basé sur les volumes IRM était irradié à la dose totale de 60 Gy et un CTV basé sur les MTV (délinéés sur la TEP-TDM au ^{18}F -FET par seuillage $T/N > 2$) irradié à la dose totale de 72 Gy. La médiane de survie globale était de 14,8 mois et la médiane de survie sans progression était de 7,8 mois ; sans différence significative avec une cohorte irradiée sans augmentation de dose (87). Il n'y avait pas non plus de toxicité iatrogène supplémentaire. Enfin, un essai prospectif randomisé multicentrique de phase II est actuellement en cours afin de comparer, selon des critères de survie, les volumes définis par IRM et par TEP-TDM au ^{18}F -FET dans des cas de ré-irradiation de récurrence de glioblastome (88). Cet essai pourrait apporter une méthodologie robuste d'utilisation de la TEP-TDM dans cette indication.

Dans toutes ces études, les MTV étaient utilisés soit en réduction de volume (par rapport à la séquence FLAIR), soit en augmentation modérée de la dose délivrée, avec des irradiations sans augmentation de dose par fractions, ni de SIB (*Simultaneous Integrated Boost*). Les marges de réflexion devant les résultats obtenus par cette étude permettraient de proposer de nouveaux travaux originaux.

VI. Conclusion

Les glioblastomes demeurent un défi en matière de prise en charge de par leur agressivité et leur mauvais pronostic. Une partie fondamentale du traitement repose sur la radiothérapie externe, et donc par la définition de volumes cibles, actuellement délinéés sur l'examen de référence qu'est l'IRM avec injection de chélates de gadolinium. Les volumes métaboliques définis par la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA présentent des différences significatives avec les volumes de référence. Cependant, ces différences ne doivent pas être perçues comme des freins à l'utilisation de la TEP dans cette indication, celle-ci devant être plutôt utilisée comme un outil supplémentaire. Pour cela, des études corrélant l'infiltration microscopique (par des biopsies systématiques) avec les volumes métaboliques doivent être réalisées afin de définir au mieux le seuillage à utiliser. De plus, des travaux supplémentaires pour l'intégration de ces volumes dans la prise en charge du patient, notamment en radiothérapie (par les techniques d'augmentation de dose ou de *dose-painting*) doivent également être entrepris.

VU

Strasbourg, le 04/06/2019

Le Président du Jury de Thèse

Professeur I.J. NAMER



VU et approuvé

Strasbourg, le 05 JUIN 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine
de Strasbourg

Professeur J. SIBILIA



VII. Bibliographie

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. juin 2016;131(6):803-20.
2. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre P-L, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res*. 1 oct 2004;64(19):6892-9.
3. Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, et al. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget*. juill 2012;3(7):709-22.
4. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 26 sept 2008;321(5897):1807-12.
5. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 19 févr 2009;360(8):765-73.
6. Laffaire J, Everhard S, Idbaih A, Crinière E, Marie Y, de Reyniès A, et al. Methylation profiling identifies 2 groups of gliomas according to their tumorigenesis. *Neuro-Oncol*. janv 2011;13(1):84-98.
7. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, Taillibert S, Lejeune J, Laigle-Donadey F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology*. 22 mai 2007;68(21):1831-6.
8. Clark KH, Villano JL, Nikiforova MN, Hamilton RL, Horbinski C. 1p/19q testing has no significance in the workup of glioblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. oct 2013;39(6):706-17.
9. Baldi I, Gruber A, Alioum A, Berteaud E, Lebailly P, Huchet A, et al. Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000–2007. *Neuro-Oncol*. déc 2011;13(12):1370-8.
10. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-Oncol*. 1 nov 2013;15(suppl 2):ii1-56.
11. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. juin 2005;64(6):479-89.
12. Ohgaki H, Kleihues P. The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 15 févr 2013;19(4):764-72.
13. Stummer W, Reulen H-J, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn J-C, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*. mars 2008;62(3):564-76; discussion 564-576.
14. Altwaairgi AK, Raja S, Manzoor M, Aldandan S, Alsaeed E, Balbaid A, et al. Management and treatment recommendations for World Health Organization Grade III and IV gliomas. *Int J Health Sci*. sept 2017;11(3):54-62.
15. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med*. 10 mars 2005;352(10):987-96.
16. Zawlik I, Vaccarella S, Kita D, Mittelbronn M, Franceschi S, Ohgaki H. Promoter methylation and polymorphisms of the MGMT gene in glioblastomas: a population-based study. *Neuroepidemiology*. 2009;32(1):21-9.
17. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Sotti G, Frezza G, Amistà P, et al. Recurrence Pattern After Temozolomide Concomitant With and Adjuvant to Radiotherapy in Newly Diagnosed Patients With

- Glioblastoma: Correlation With *MGMT* Promoter Methylation Status. *J Clin Oncol*. 10 mars 2009;27(8):1275-9.
18. Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones RV, Wong K. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. nov 1996;16(6):1413-38; quiz 1462-3.
 19. Upadhyay N, Waldman AD. Conventional MRI evaluation of gliomas. *Br J Radiol*. déc 2011;84(Spec Iss 2):S107-11.
 20. Kalpathy-Cramer J, Gerstner ER, Emblem KE, Andronesi O, Rosen B. Advanced magnetic resonance imaging of the physical processes in human glioblastoma. *Cancer Res*. 1 sept 2014;74(17):4622-37.
 21. Scott JN, Brasher PMA, Sevvick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology*. 24 sept 2002;59(6):947-9.
 22. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. déc 2003;24(10):1989-98.
 23. de Wit MCY, de Bruin HG, Eijkenboom W, Sillevius Smitt P a. E, van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology*. 10 août 2004;63(3):535-7.
 24. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol*. mai 2008;9(5):453-61.
 25. Huang RY, Neagu MR, Reardon DA, Wen PY. Pitfalls in the neuroimaging of glioblastoma in the era of antiangiogenic and immuno/targeted therapy - detecting illusive disease, defining response. *Front Neurol*. 2015;6:33.
 26. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2010;28(11):1963-72.
 27. Ryken TC, Aygun N, Morris J, Schweizer M, Nair R, Spracklen C, et al. The role of imaging in the management of progressive glioblastoma : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. juill 2014;118(3):435-60.
 28. Sawlani V, Taylor R, Rowley K, Redfern R, Martin J, Poptani H. Magnetic Resonance Spectroscopy for Differentiating Pseudo-Progression from True Progression in GBM on Concurrent Chemoradiotherapy. *Neuroradiol J*. nov 2012;25(5):575-86.
 29. Kazda T, Bulik M, Pospisil P, Lakomy R, Smrcka M, Slampa P, et al. Advanced MRI increases the diagnostic accuracy of recurrent glioblastoma: Single institution thresholds and validation of MR spectroscopy and diffusion weighted MR imaging. *NeuroImage Clin*. 2016;11:316-21.
 30. Clarke JL, Chang S. Pseudoprogression and pseudoresponse: challenges in brain tumor imaging. *Curr Neurol Neurosci Rep*. mai 2009;9(3):241-6.
 31. Pope WB, Qiao XJ, Kim HJ, Lai A, Nghiemphu P, Xue X, et al. Apparent diffusion coefficient histogram analysis stratifies progression-free and overall survival in patients with recurrent GBM treated with bevacizumab: a multi-center study. *J Neurooncol*. juill 2012;108(3):491-8.
 32. Dhermain F. Radiotherapy of high-grade gliomas: current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches. *Chin J Cancer*. janv 2014;33(1):16-24.
 33. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, et al. ESTRO-ACROP guideline « target delineation of glioblastomas ». *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. janv 2016;118(1):35-42.
 34. Minniti G, Amelio D, Amichetti M, Salvati M, Muni R, Bozzao A, et al. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus

- concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* déc 2010;97(3):377-81.
35. Wee CW, Sung W, Kang H-C, Cho KH, Han TJ, Jeong B-K, et al. Evaluation of variability in target volume delineation for newly diagnosed glioblastoma: a multi-institutional study from the Korean Radiation Oncology Group. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2 juill 2015;10:137.
 36. Rudroff T, Kindred JH, Kalliokoski KK. [18F]-FDG positron emission tomography--an established clinical tool opening a new window into exercise physiology. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 15 mai 2015;118(10):1181-90.
 37. Bomanji JB, Costa DC, Ell PJ. Clinical role of positron emission tomography in oncology. *Lancet Oncol.* mars 2001;2(3):157-64.
 38. Demetriades AK, Almeida AC, Bhargoo RS, Barrington SF. Applications of positron emission tomography in neuro-oncology: a clinical approach. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel.* juin 2014;12(3):148-57.
 39. Wang L, Lieberman BP, Ploessl K, Kung HF. Synthesis and evaluation of ¹⁸F labeled FET prodrugs for tumor imaging. *Nucl Med Biol.* janv 2014;41(1):58-67.
 40. Janvier L, Olivier P, Blonski M, Morel O, Vignaud J-M, Karcher G, et al. Correlation of SUV-Derived Indices With Tumoral Aggressiveness of Gliomas in Static 18F-FDOPA PET: Use in Clinical Practice. *Clin Nucl Med.* sept 2015;40(9):e429-435.
 41. Kosaka N, Tsuchida T, Uematsu H, Kimura H, Okazawa H, Itoh H. 18F-FDG PET of common enhancing malignant brain tumors. *AJR Am J Roentgenol.* juin 2008;190(6):W365-369.
 42. Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, Delattre J-Y. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol.* nov 2006;5(11):937-48.
 43. Chung J-K, Kim YK, Kim S, Lee YJ, Paek S, Yeo JS, et al. Usefulness of 11C-methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* févr 2002;29(2):176-82.
 44. Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* juin 2006;47(6):904-11.
 45. Lapa C, Linsenmann T, Monoranu CM, Samnick S, Buck AK, Bluemel C, et al. Comparison of the Amino Acid Tracers 18F-FET and 18F-DOPA in High-Grade Glioma Patients. *J Nucl Med.* 1 oct 2014;55(10):1611-6.
 46. Becherer A, Karanikas G, Szabó M, Zettinig G, Asenbaum S, Marosi C, et al. Brain tumour imaging with PET: a comparison between [18F]fluorodopa and [11C]methionine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* nov 2003;30(11):1561-7.
 47. Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T, Silverman DH, Geist CL, Walter MA, et al. Correlation of 6-18F-Fluoro-L-Dopa PET Uptake with Proliferation and Tumor Grade in Newly Diagnosed and Recurrent Gliomas. *J Nucl Med.* 1 oct 2010;51(10):1532-8.
 48. Ledezma CJ, Chen W, Sai V, Freitas B, Cloughesy T, Czernin J, et al. 18F-FDOPA PET/MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas: Initial experience. *Eur J Radiol.* août 2009;71(2):242-8.
 49. Rozental JM, Levine RL, Mehta MP, Kinsella TJ, Levin AB, Algan O, et al. Early changes in tumor metabolism after treatment: the effects of stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* mai 1991;20(5):1053-60.
 50. Nihashi T, Dahabreh IJ, Terasawa T. Diagnostic accuracy of PET for recurrent glioma diagnosis: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* mai 2013;34(5):944-50, S1-11.

51. Van Laere K, Ceyssens S, Van Calenbergh F, de Groot T, Menten J, Flamen P, et al. Direct comparison of 18F-FDG and 11C-methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2005;32(1):39-51.
52. Takenaka S, Asano Y, Shinoda J, Nomura Y, Yonezawa S, Miwa K, et al. Comparison of (11)C-methionine, (11)C-choline, and (18)F-fluorodeoxyglucose-PET for distinguishing glioma recurrence from radiation necrosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54(4):280-9.
53. Karunanithi S, Sharma P, Kumar A, Khangembam BC, Bandopadhyaya GP, Kumar R, et al. 18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2013;40(7):1025-35.
54. Galldiks N, Langen K-J, Holy R, Pinkawa M, Stoffels G, Nolte KW, et al. Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. juill 2012;53(7):1048-57.
55. Karunanithi S, Sharma P, Kumar A, Khangembam BC, Bandopadhyaya GP, Kumar R, et al. Comparative diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and 18F-FDOPA PET-CT in recurrent glioma. *Eur Radiol*. sept 2013;23(9):2628-35.
56. Schwarzenberg J, Czernin J, Cloughesy TF, Ellingson BM, Pope WB, Grogan T, et al. Treatment response evaluation using 18F-FDOPA PET in patients with recurrent malignant glioma on bevacizumab therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 juill 2014;20(13):3550-9.
57. Johnson PC, Hunt SJ, Drayer BP. Human cerebral gliomas: correlation of postmortem MR imaging and neuropathologic findings. *Radiology*. janv 1989;170(1 Pt 1):211-7.
58. Tralins KS, Douglas JG, Stelzer KJ, Mankoff DA, Silbergeld DL, Rostomily RC, et al. Volumetric analysis of 18F-FDG PET in glioblastoma multiforme: prognostic information and possible role in definition of target volumes in radiation dose escalation. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. déc 2002;43(12):1667-73.
59. Cicone F, Filss CP, Minniti G, Rossi-Espagnet C, Papa A, Scaringi C, et al. Volumetric assessment of recurrent or progressive gliomas: comparison between F-DOPA PET and perfusion-weighted MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mai 2015;42(6):905-15.
60. Pafundi DH, Laack NN, Youland RS, Parney IF, Lowe VJ, Giannini C, et al. Biopsy validation of 18F-DOPA PET and biodistribution in gliomas for neurosurgical planning and radiotherapy target delineation: results of a prospective pilot study. *Neuro-Oncol*. 1 août 2013;15(8):1058-67.
61. Navarria P, Reggiori G, Pessina F, Ascolese AM, Tomatis S, Mancosu P, et al. Investigation on the role of integrated PET/MRI for target volume definition and radiotherapy planning in patients with high grade glioma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. sept 2014;112(3):425-9.
62. Poulsen SH, Urup T, Grunnet K, Christensen IJ, Larsen VA, Jensen ML, et al. The prognostic value of FET PET at radiotherapy planning in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mars 2017;44(3):373-81.
63. Suchorska B, Jansen NL, Linn J, Kretschmar H, Janssen H, Eigenbrod S, et al. Biological tumor volume in 18F-FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM. *Neurology*. 17 févr 2015;84(7):710-9.
64. Rickhey M, Morávek Z, Eilles C, Koelbl O, Bogner L. 18F-FET-PET-based dose painting by numbers with protons. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgengesellschaft Al*. juin 2010;186(6):320-6.
65. Shi X, Meng X, Sun X, Xing L, Yu J. PET/CT imaging-guided dose painting in radiation therapy. *Cancer Lett*. 28 déc 2014;355(2):169-75.
66. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 16 2017;376(11):1027-37.

67. Villani V, Carapella CM, Chiaravalloti A, Terrenato I, Piludu F, Vidiri A, et al. The Role of PET [18F]FDOPA in Evaluating Low-grade Glioma. *Anticancer Res.* sept 2015;35(9):5117-22.
68. Rossi Espagnet MC, Romano A, Mancuso V, Cicone F, Napolitano A, Scaringi C, et al. Multiparametric evaluation of low grade gliomas at follow-up: comparison between diffusion and perfusion MR with (18)F-FDOPA PET. *Br J Radiol.* oct 2016;89(1066):20160476.
69. Isal S, Gauchotte G, Rech F, Blonski M, Planel S, Chawki MB, et al. A high 18F-FDOPA uptake is associated with a slow growth rate in diffuse Grade II-III gliomas. *Br J Radiol.* avr 2018;91(1084):20170803.
70. al RB et. Total gross tumor volume is an independent prognostic factor in patients treated with selective nodal irradiation for stage I to III small cell lun... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 10 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200174>
71. Kazda T, Pafundi DH, Kraling A, Bradley T, Lowe VJ, Brinkmann DH, et al. Dosimetric impact of amino acid positron emission tomography imaging for target delineation in radiation treatment planning for high-grade gliomas. *Phys Imaging Radiat Oncol.* avr 2018;6:94-100.
72. Niyazi M, Geisler J, Siefert A, Schwarz SB, Ganswindt U, Garny S, et al. FET-PET for malignant glioma treatment planning. *Radiother Oncol.* 1 avr 2011;99(1):44-8.
73. Rose S, Fay M, Thomas P, Bourgeat P, Dowson N, Salvado O, et al. Correlation of MRI-derived apparent diffusion coefficients in newly diagnosed gliomas with [18F]-fluoro-L-dopa PET: what are we really measuring with minimum ADC? *AJNR Am J Neuroradiol.* avr 2013;34(4):758-64.
74. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* avr 2009;91(1):85-94.
75. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, Imbriaco M, Yeung H, Finn R, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer.* 15 déc 1997;80(12 Suppl):2505-9.
76. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Sebastian-Welsch C, Hellwig D, Rube C, et al. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* août 2005;46(8):1342-8.
77. Wang X-Y, Zhao Y-F, Liu Y, Yang Y-K, Zhu Z, Wu N. Comparison of different automated lesion delineation methods for metabolic tumor volume of 18F-FDG PET/CT in patients with stage I lung adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore).* déc 2017;96(51):e9365.
78. Chen G, Yao Z, Fan X, Zhang Y, Gao H, Qian W, et al. Variation in background intensity affects PET-based gross tumor volume delineation in non-small-cell lung cancer: the need for individualized information. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* oct 2013;109(1):71-6.
79. Im H-J, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging.* févr 2018;52(1):5-15.
80. Daisne J-F, Duprez T, Weynand B, Lonnew M, Hamoir M, Reychler H, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology.* oct 2004;233(1):93-100.
81. Seitz O, Chambron-Pinho N, Middendorp M, Sader R, Mack M, Vogl TJ, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT to evaluate tumor, nodal disease, and gross tumor volume of oropharyngeal and oral cavity cancer: comparison with MR imaging and validation with surgical specimen. *Neuroradiology.* oct 2009;51(10):677-86.
82. Mercieca S, Belderbos J, van Loon J, Gilhuijs K, Julyan P, van Herk M. Comparison of SUVmax and SUVpeak based segmentation to determine primary lung tumour volume on FDG PET-CT correlated with pathology data. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* nov 2018;129(2):227-33.

83. Barajas RF, Phillips JJ, Parvataneni R, Molinaro A, Essock-Burns E, Bourne G, et al. Regional variation in histopathologic features of tumor specimens from treatment-naïve glioblastoma correlates with anatomic and physiologic MR Imaging. *Neuro-Oncol.* 1 juill 2012;14(7):942-54.
84. Piroth MD, Pinkawa M, Holy R, Stoffels G, Demirel C, Attieh C, et al. Integrated-boost IMRT or 3-D-CRT using FET-PET based auto-contoured target volume delineation for glioblastoma multiforme--a dosimetric comparison. *Radiat Oncol Lond Engl.* 23 nov 2009;4:57.
85. Holm AIS, Petersen JBB, Muren LP, Seiersen K, Borghammer P, Lukacova S. Functional image-guided dose escalation in gliomas using of state-of-the-art photon vs. proton therapy. *Acta Oncol Stockh Swed.* juin 2017;56(6):826-31.
86. Douglas JG, Stelzer KJ, Mankoff DA, Tralins KS, Krohn KA, Muzi M, et al. [F-18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for targeting radiation dose escalation for patients with glioblastoma multiforme: clinical outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2006;64(3):886-91.
87. Piroth MD, Pinkawa M, Holy R, Klotz J, Schaar S, Stoffels G, et al. Integrated boost IMRT with FET-PET-adapted local dose escalation in glioblastomas. *Strahlenther Onkol.* 1 avr 2012;188(4):334-9.
88. Oehlke O, Mix M, Graf E, Schimek-Jasch T, Nestle U, Götz I, et al. Amino-acid PET versus MRI guided re-irradiation in patients with recurrent glioblastoma multiforme (GLIAA) - protocol of a randomized phase II trial (NOA 10/ARO 2013-1). *BMC Cancer.* 05 2016;16(1):769.

VIII. Annexe

Title: Usefulness of ^{18}F -FDOPA-PET/CT for the management of primary brain tumors: a systematic review of literature

Authors List

François Somme^{1*}, Laura Bender², Izzie Jacques Namer MD, PhD^{1,3}, Georges Noël MD, PhD^{4,5},
Caroline Bund MD¹

1/Nuclear medicine department, Hautepierre university hospital, 1, rue Molière, F-67000
Strasbourg

2/Oncology department, Hautepierre university hospital, 1, rue Molière, F-67000 Strasbourg

3/Strasbourg University, Unistra/CNRS UMR 7237

4/Radiotherapy department, Paul Strauss Comprehensive cancer Center, 3, rue de la porte de
l'hôpital, F-67065 Strasbourg

5/Strasbourg University, CNRS, IPHC UMR 7178, Centre Paul Strauss, UNICANCER, F-67000
STRASBOURG, France

* Corresponding author: François Somme, same address, francois.somme@chru-strasbourg.fr

Table of contents

1.	Introduction:	68
2.	Methods:	69
3.	Results:	70
3.1.	Study design:	70
3.2.	Disease detection:	74
3.3.	Staging and correlation with histopathological features:	77
3.4.	Target volume delineation and radiation treatment monitoring:	82
3.5.	Chemotherapy and targeted therapy assessment:	84
3.6.	Diagnosis between recurrence and post-therapeutic effects:	85
3.7.	Prognosis value:	89
4.	Conclusion:	92
5.	References:	93

Abstract

Contrast-enhanced MRI is currently the standard of care in the management of primary brain tumors even if certain limitations remain. Functional imaging has proven useful for increasing indications over the past few years in oncology, most particularly ^{18}F -FDG PET/CT. In neuro-oncology, ^{18}F -FDG was insufficient to clearly evaluate brain tumors. Amino-acid radiotracers such as ^{18}F -FDOPA were then evaluated in the management of brain diseases (notably tumoral diseases). So far, there is no consensus regarding the application of ^{18}F -FDOPA PET/CT in the management of primary brain tumors. The aim of this article was to systematically review the potential effect of this functional imaging technique in numerous steps of the disease: primary and recurrence diagnosis, staging, local and systemic treatment assessment and prognosis. A total of 30 articles were included and analyzed in this review. It appeared that ^{18}F -FDOPA PET/CT holds promise as an effective additional tool in the management of gliomas. More consistent prospective studies are still needed to elaborate guidelines.

Key-words: F-DOPA; glioma; primary brain tumor; systematic review

1. **Introduction:**

Management of primary brain tumors is based on contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI). Despite progress in MRI as a perfusion and diffusion technique, MRI has some limitations, especially in differentiating recurrence from post-therapeutic effects (Stockham et al., 2012; Young et al., 2011). Additional magnetic resonance spectroscopy was developed to improve sensitivity and specificity. However, overlap between low-grade tumor values and those obtained for high-grade tumors has made this technique disputable (Bulik et al., 2013; Zou et al., 2011). Its use to differentiate relapse and pseudo-progression continues to be studied (Zhang et al., 2014).

Differentiating low-grade and high-grade features of a primary brain tumor or identifying patients with relapse and those with pseudo-progression is crucial in choosing the best treatment. Positron emission tomography with computed tomography (PET/CT) could be a tool to help reach these goals given the large number of radioisotopes that can be used in various clinical situations.

^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET/CT is widely used in oncology and can provide relevant information, even in the management of primary brain tumors (Santra et al., 2012; Yoon et al., 2014). Nevertheless, a high rate of glucose metabolism in normal brain tissue (generating a poor signal-to-noise ratio with the tumor), tumors with low glucose metabolism (such as low-grade gliomas) and ^{18}F -FDG's lack of specificity are some of the limitations (Dankbaar et al., 2015). For these reasons, alternative PET radiotracers without these limitations have quite recently been evaluated in the management of brain tumors.

Amino-acid radiotracers have low uptake in normal brain tissue. Therefore, they more easily reveal the brain's progressive processes, such as neoplastic disease. There are several radiolabeled amino acids currently in use. The first of them was ^{11}C -Methionine (MET); however, its use is limited because carbon 11's half-life is 20 min and it is reserved for PET centers with an on-site cyclotron unit. Other amino-acid radiotracers labeled with fluor 18 were

synthesized, such as [18F]-fluoro-ethyl-tyrosine (^{18}F -FET) and [18F]-L-dihydroxyphenylalanine (^{18}F -FDOPA), which were easier to use in clinical routine because of their longer half-life (110 min). Studies have shown that ^{18}F -FDOPA PET/CT was more accurate than ^{18}F -FDG PET/CT and had a higher sensitivity for detection of primary or recurrent gliomas (Chen et al., 2006; Jacob et al., 2011; Tripathi et al., 2009). Several studies have shown that these different amino-acid radiotracers (^{18}F -FET, ^{11}C -MET and ^{18}F -FDOPA) performed equally well in the visual assessment of primary brain tumors (Becherer et al., 2003; Kratochwil et al., 2014; Lapa et al., 2014).

Moreover, the cellular transport mechanism of amino-acid radiotracers is active, and their uptake seems to be correlated with the glioma grade. This is predominantly due to the increased transport of amino acids into tumor cells via an overexpression of the amino-acid transport system L (LAT 1 and LAT 2). Youland *et al.* showed a statistically significant positive correlation between ^{18}F -FDOPA $\text{SUV}_{\text{median}}$ and LAT1 expression ($p=0.04$) (Youland et al., 2013).

Amino-acid radiotracers such as ^{18}F -FDOPA can surely have an impact on the management of patients with primary brain tumors (Walter et al., 2012). However, ^{18}F -FDOPA's real role remains to be clearly specified in differentiating brain tumor from nontumoral processes or its impact on disease management at relapse time. This systematic review of the literature attempts to synthesize the usefulness of ^{18}F -FDOPA PET/CT for the diagnosis and management of primary brain tumors.

2. Methods:

A systematic review was conducted with reference to the PRISMA statement and the current methodological literature. Because of the heterogeneity of studies, performing a meta-analysis was not relevant.

The PubMed, ScienceDirect and Cochrane databases were searched for relevant English-language articles. The search terms used were “DOPA” AND “PET” AND (“gliomas” OR

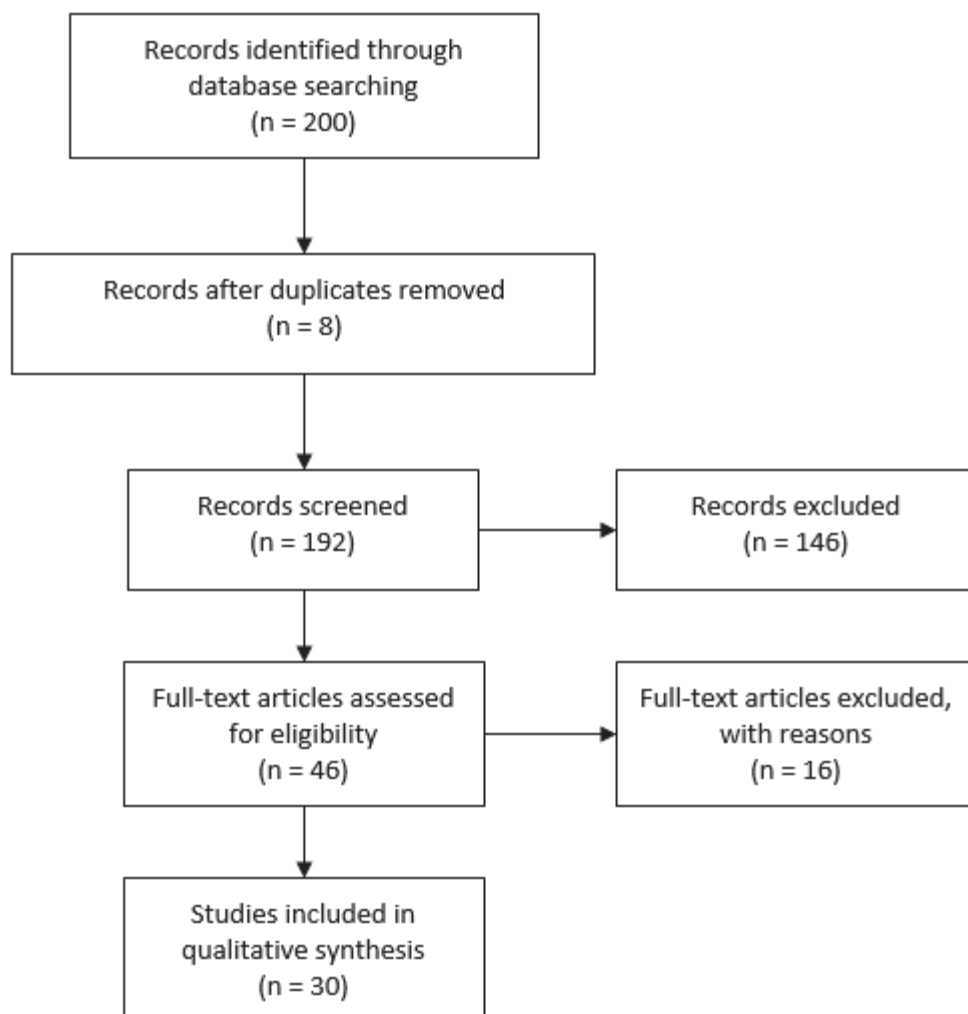
“brain tumor”). The literature was systematically reviewed by two independent reviewers (LB and FS) using the Covidence tool.

3. **Results:**

3.1. **Study design:**

A total of 200 articles were identified using the search strategy mentioned above. One hundred sixty-five articles were excluded for the following reasons: review articles, case reports, duplicates, irrelevant, abstract only, animal or pediatric studies and articles in a language other than English. A total of 30 articles were finally included in the review (see Figure 1).

Figure 1. Flow chart of systematic review of the literature



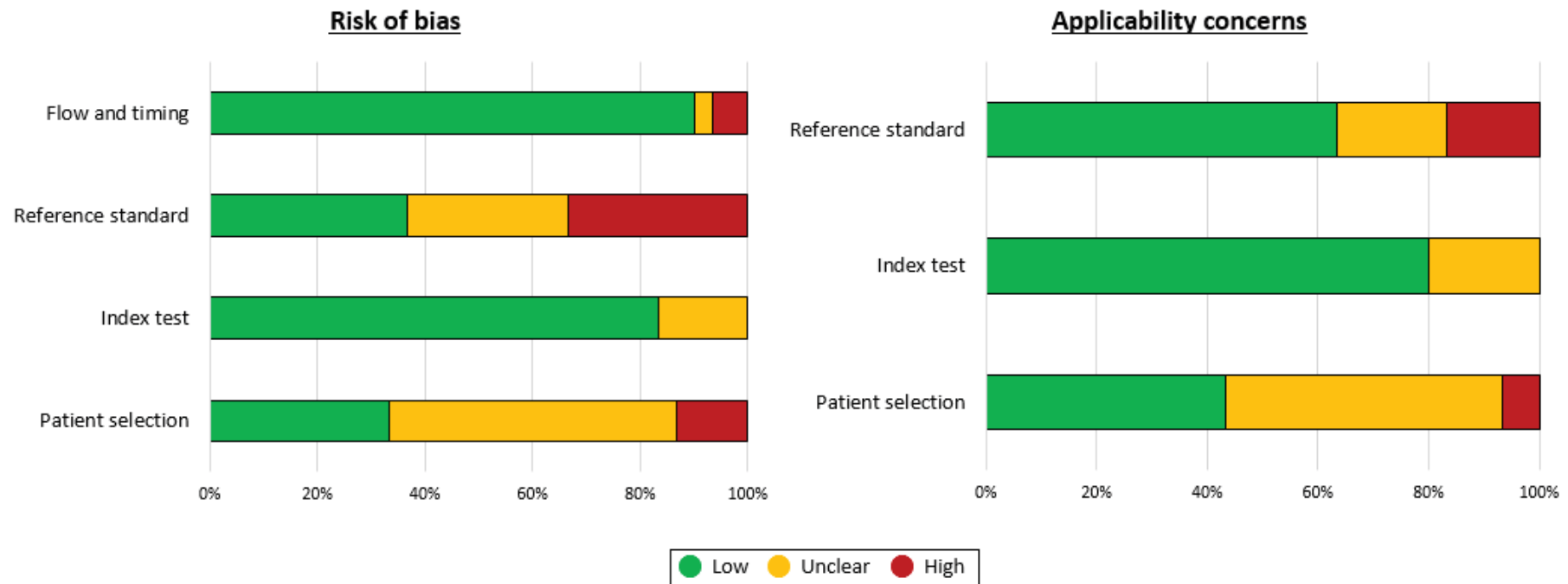
The methodological quality of the studies included was determined using the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies tool (QUADAS-2) (Whiting et al., 2011) by two independent reviewers (LB and FS). The results are summarized in Figure 2 and Figure 3. They showed that in most studies ($n=19$, 63%) patient selection can potentially introduce bias. This was mainly due to the small sample size of the population and the heterogeneity of tumors included. Moreover, histological findings were almost always the reference standard in the studies included. Only 12 studies (40%) were able to strictly correlate their results with histology. This could also introduce bias in those articles.

Figure 2. Summary of the risk of bias and applicability concerns according to the QUADAS-2 tool

	Risk of bias				Applicability concerns		
	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patient selection	Index test	Reference standard
Beuthien-Baumann	●	●	●	●	●	●	●
Chen	●	●	●	●	●	●	●
Tripathi	●	●	●	●	●	●	●
Jacob	●	●	●	●	●	●	●
Pafundi	●	●	●	●	●	●	●
Ledezma	●	●	●	●	●	●	●
Chiaravalloti	●	●	●	●	●	●	●
Youland	●	●	●	●	●	●	●
Janvier	●	●	●	●	●	●	●
Schiepers	●	●	●	●	●	●	●
Nioche	●	●	●	●	●	●	●
Bund	●	●	●	●	●	●	●
Verger	●	●	●	●	●	●	●
Karavaeva	●	●	●	●	●	●	●
Fueger	●	●	●	●	●	●	●
Kosztyla	●	●	●	●	●	●	●
Kazda	●	●	●	●	●	●	●
Rose	●	●	●	●	●	●	●
Cicone	●	●	●	●	●	●	●
Schwarzenberg	●	●	●	●	●	●	●
Wardak	●	●	●	●	●	●	●
Herrmann	●	●	●	●	●	●	●
Karunanithi	●	●	●	●	●	●	●
Karunanithi	●	●	●	●	●	●	●
Karunanithi	●	●	●	●	●	●	●
Villani	●	●	●	●	●	●	●
Rossi Espagnet	●	●	●	●	●	●	●
Downson	●	●	●	●	●	●	●
Isal	●	●	●	●	●	●	●
Karunanithi	●	●	●	●	●	●	●

● Low ● Unclear ● High

Figure 3. Graphic presentation of the risk of bias and applicability concerns according to the QUADAS-2 tool



3.2. Disease detection:

Several studies examined the sensitivity of ^{18}F -FDOPA. Beuthien-Baumann *et al.* investigated 19 patients with suspected primary brain tumors. They obtained an overall sensitivity of 94% in correlation with histological or clinical and MRI follow-up (Beuthien-Baumann *et al.*, 2003). The main limitation of this study was the lack of correlation with histological results. Indeed, histological datas were obtained only for eight patients (42%).

For the detection of primary brain tumor, comparisons with other radioisotopes were made. Chen *et al.* included 81 patients with newly diagnosed or recurrent brain tumors. All patients underwent both ^{18}F -FDOPA and ^{18}F -FDG imaging. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and overall accuracy were calculated. For ^{18}F -FDOPA, the results were 98%, 86%, 95%, 95% and 95%, respectively, and for ^{18}F -FDG, they were 61%, 43%, 78%, 25% and 57%, respectively (Chen *et al.*, 2006). Interestingly, with the criterion that any uptake above the background should be considered abnormal, using only visual inspection provided a higher sensitivity with ^{18}F -FDOPA, but the specificity was as poor as that with ^{18}F -FDG. Tripathi *et al.* prospectively included 15 patients suffering from low-grade gliomas. Among them, 13 patients (87%) with primary and recurrent low-grade gliomas had a visual uptake of ^{18}F -FDOPA, whereas visual uptakes of ^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT were observed in only 54% and 31%, respectively. Moreover, with a better tumor/normal brain uptake ratio ($\text{SUV}_{\text{max}} \text{ T/N}$, defined by SUV_{max} of tumor divided by SUV_{max} of normal brain tissue), visual tumor delineation was easier with ^{18}F -FDOPA (Tripathi *et al.*, 2009). However, due to the small number of patients included, the authors could not calculate sensitivity and specificity. Jacob *et al.* compared ^{18}F -FDOPA, ^{13}N -ammonia and ^{18}F -FDG. The authors concluded that the sensitivity with ^{18}F -FDOPA was substantially higher compared to the other radiotracers, but the figures and *p*-value were not shown. Furthermore, with only nine patients included, the number of cases was too small to draw statistical conclusions (Jacob *et al.*, 2011).

Some authors have demonstrated that ^{18}F -FDOPA PET/CT can be compared favorably with contrast-enhanced MRI. Pafundi *et al.* published a prospective study including 10 patients and correlated 23 biopsy samples with ^{18}F -FDOPA PET uptake and contrast enhancement on MRI images. The sensitivity and NPV of ^{18}F -FDOPA PET and T1-CE MRI were 72.7% versus 27.3% and 14.3% versus 5.9%, respectively (p -value not available (NA)). Both modalities had 100% specificity and PPV. Overall accuracy was 73.9% for PET/CT and 30.4% for T1 MRI (p -value NA) (Pafundi et al., 2013). Ledezma *et al.* published a retrospective study, which included 91 patients and provided comparable results (Ledezma et al., 2009). The authors split the patients into two groups: group 1 ($n=21$), who underwent ^{18}F -FDOPA and MRI followed by tumor resection; group 2 ($n=70$), who lacked pathological confirmation. For group 1, PET/CT's sensitivity of disease detection was 95.2% compared to 90.5% for MRI. Interestingly, in one case, increased ^{18}F -FDOPA activity was clearly detected in an area of non-enhancing tumor, a finding that may have been missed if MRI had been used alone. After a 7-month follow-up, imaging demonstrated significant tumor growth in this area (which also developed contrast enhancement) (Ledezma et al., 2009). One problem reported in this study was the diagnosis of residual tumor using ^{18}F -FDOPA after surgery. High levels of amino-acid transport into cells are also described for macrophages, which are activated after surgery. This might explain the mild ^{18}F -FDOPA tracer uptake that can be present around resection cavities and should be interpreted with caution.

^{18}F -FDOPA PET/CT could be helpful in the initial diagnosis of primary brain tumors, in addition to MRI. These two imaging modalities demonstrated that they could contribute complementary information. Moreover, in some cases where MRI remains uncertain (e.g., nonenhancing gliomas), the relatively new contribution of PET/MRI fused images could be a tool to obtain a noninvasive diagnosis (Morana et al., 2014). Table 1 gathers sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of ^{18}F -FDOPA in the detection of primary brain tumors in each study included in this review.

Table 1. Performance of ^{18}F -FDOPA in disease detection

Authors	Year	Patients (#)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Pafundi et al.	2013	10	72.7	100	100	14.3	73.9
Ledezma et al.	2009	21	95.2	NA	NA	NA	NA
Tripathi et al.	2009	15	100	NA	NA	NA	NA
Chen et al.	2006	81	98	86	95	95	95
Beuthien-Baumann et al.	2003	19	94	NA	NA	NA	NA

NA: not available; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value

3.3. Staging and correlation with histopathological features:

Despite the last WHO classification dating from 2016, currently, in practice, gliomas are split into two main groups with different prognoses: low-grade tumors (grades I and II) and high-grade tumors (grades III and IV). Still, noninvasive categorization of tumoral grade with image findings remains a challenge. ^{18}F -FDOPA PET/CT could be helpful in this matter.

Chiaravalloti *et al.* conducted a prospective study on 97 patients to examine ^{18}F -FDOPA uptake after surgery and radiotherapy. SUV_{max} and SUV_{mean} were significantly correlated to tumor grade ($p < 0.05$) (Chiaravalloti *et al.*, 2015). As a limit, most of the patients underwent PET/CT long after surgery (mean, 41.48 months), when abnormal ^{18}F -FDOPA uptake related to post-therapeutic inflammation had clearly decreased. Pafundi *et al.* published a prospective study with 10 patients. A significant correlation was found between SUV_{max} and tumor grade across biopsy samples ($p = 0.0005$). A significant difference was found between grade II and grade IV disease ($p = 0.008$) and between grade III and grade IV ($p = 0.024$) but not between grade II and grade III ($p = 0.174$) (Pafundi *et al.*, 2013). Similar results were also found in several other studies. Youland *et al.* correlated MRI and ^{18}F -FDOPA PET/CT with tumor grade in 13 patients. Regions of MRI contrast enhancement correlated with the presence of high-grade recurrent tumor ($p = 0.03$), with 63% sensitivity and 80% specificity. A SUV_{max} T/N ratio greater than 2.0 ($p = 0.0004$) and SUV_{max} above 2.0 ($p = 0.002$) correlated with high-grade recurrent tumor with sensitivity and specificity at 85% and 80%, and 93% and 60%, respectively (Youland *et al.*, 2018). The inclusion of low- and high-grade gliomas in this series may influence the results, as the radiographic appearance of recurrent disease may be influenced by histology. Moreover, the low frequency of negative biopsies and the fact that the spatial distribution of MRI contrast enhancement is not clearly compared with ^{18}F -FDOPA avidity can limit the robustness of this work. Janvier *et al.* found that all SUV-derived indices (SUV_{max} , SUV_{mean} , T/N ratios and tumor/striatum ratios (T/S, defined by tumoral uptake divided by striatum uptake, T/S)) were significantly correlated with tumor grade in 31 patients. The two best-correlated indices were

$SUV_{mean} T/N$ ($p=0.001$) and $SUV_{mean} T/S$ ($p=0.003$). $SUV_{mean} T/N$ had a sensitivity of 71%, a specificity of 100%, and an AUC of 0.85 for an optimal threshold of 1.33 (Janvier et al., 2015). Those results could be significant considering only newly diagnosed gliomas since the authors failed to performed a significant subgroup analysis (newly diagnosed opposed to recurrent gliomas), mainly because they had only six recurrences in their study.

Schiepers *et al.* evaluated static and dynamic ^{18}F -FDOPA PET/CT in 37 patients with brain tumors (33 primary brain tumors). Statistically significant differences ($p<0.01$) for volume distribution of the radiotracer were found between newly diagnosed high-grade tumors and low-grade tumors and between newly diagnosed high-grade tumors and tumors with post-treatment changes (Schiepers et al., 2007). The main limitation of this study was the heterogeneity of the tumors included (13 grade II, 10 grade III and 10 grade IV). The contribution of dynamic PET/CT studies remains uncertain. A more recent study on 33 patients who underwent both static and dynamic ^{18}F -FDOPA PET/CT showed that static PET/CT was able to determine the disease grade with 94% sensitivity and 66% specificity for a SUV_{mean} threshold of 2.5. Interestingly, all PET/CT indices were significant to distinguish between low-grade glioma and high-grade glioma in newly diagnosed tumors. Sensitivity and specificity were 90% and 70%, respectively. Considering recurrent tumors, only the SUV_{mean} index was significant ($p<0.001$) to distinguish grade with 100% sensitivity and specificity. However, dynamic imaging did not improve the diagnosis significantly compared to static parameters (Nioche et al., 2013).

Even when MRI evaluation is limited, notably in cases of nonenhancing tumors, ^{18}F -FDOPA PET/CT could contribute useful information. Bund *et al.* analyzed 33 patients with nonenhancing primary brain tumors. An optimal threshold of $SUV_{max} T/N=2.16$ (AUC=0.87) discriminated low-grade from high-grade gliomas with 60% sensitivity, 100% specificity, 100% PPV, and 83.3% NPV ($p<0.01$) (Bund et al., 2017). Moreover, the authors reported that ^{18}F -FDOPA was also useful in the subgroup of low-grade gliomas. Indeed, it was able to

discriminate between dysembryoplastic neuroepithelial tumor and grade II oligodendroglioma ($p<0.01$).

A number of studies have evaluated the correlation of ^{18}F -FDOPA PET/CT with precise histological features, such as mitotic activity (Ki-67 index) or IDH mutation. Pafundi *et al.* found a significant correlation between SUV_{mean} and cellularity ($p=0.01$) and an approaching significance with the Ki-67 index ($p=0.053$). They used SUV_{mean} because it may be more representative of the entire cellular area used in calculations of both cellularity and Ki-67 than SUV_{max} (Pafundi et al., 2013). Verger *et al.* included 43 patients with grades II and III gliomas before surgery. Surprisingly, patients with the IDH mutation showed higher ^{18}F -FDOPA T/N (1.6 vs. 1.2; $p=0.046$) and T/S ratios (0.9 vs. 0.6; $p=0.024$) than patients without the IDH mutation. The authors discussed hypotheses to explain this unexpected result. Changes in metabolic pathways including increases in free amino acids, which lead to an increased activity of the amino-acid transporter and better differentiation of gliomas were the main reasons suggested. Moreover, there was a significant positive correlation between ^{18}F -FDOPA uptake and Ki-67 expression ($p=0.02$) but not with presence/absence of 1p/19q co-deletion or ATRX loss of expression (Verger et al., 2017). However, the retrospective design, the exclusion of glioblastoma and PET methodology (the authors used two-dimensional regions of interest to obtain the different ratios) were some of the limitations. In 29 patients with recurrent high-grade gliomas, Karavaeva *et al.* found a significant correlation between ^{18}F -FDOPA PET SUV_{mean} and mitotic activity ($p=0.0362$) (Karavaeva et al., 2015). It is important to note that biopsy samples were taken from MRI contrast-enhanced areas and were afterwards correlated with PET uptake. However, two studies highlighted various limitations. Fueger *et al.* found a significant correlation only in newly diagnosed tumors and not in recurrent ones. Fifty-nine patients were analyzed. There was a significant correlation between uptake and grade and between uptake and the proliferation rate (Ki-67 index) only for newly diagnosed tumors. Uptake was significantly higher in high-grade than in low-grade tumors for newly diagnosed tumors ($p=0.005$) but not for

recurrent tumors ($p=0.22$). Similarly, uptake correlated significantly with the Ki-67 index in newly diagnosed tumors ($p=0.001$) but not in recurrent ones ($p=0.41$) (Fueger et al., 2010). The main explanation reported by the authors was the wide range of blood–brain barrier breakdown indicators, depending on previous treatments, when considering recurrent tumors. That could be why correlation in those cases is relatively more uncertain. Chen *et al.* did not find a significant difference between uptake levels in 48 high-grade tumors and 18 low-grade tumors ($p=0.40$) in a study of their 81 patients (Chen et al., 2006).

Considering only newly diagnosed primary brain tumors, prior to any treatment, the data suggest that ^{18}F -FDOPA PET/CT is able to discriminate between low- and high-grade gliomas. Table 2 presents ^{18}F -FDOPA PET/CT sensitivity and specificity data to discriminate between low-grade gliomas and high-grade gliomas in each study included in this review.

Table 2. Optimal indices and cut-off to discriminate between low- and high-grade gliomas

Authors	Year	Patients (#)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Optimal ratio used
Youland et al.	2018	13	85	93	SUV _{max} T/N > 2
Bund et al.	2017	33	60	100	SUV _{max} T/N > 2.16
Janvier et al.	2015	31	71	100	SUV _{mean} T/N > 1.33
Nioche et al.	2013	33	94	66	SUV _{mean} > 2.5

T/N: tumor uptake divided by normal brain uptake

3.4. Target volume delineation and radiation treatment monitoring:

Several studies showed that ^{18}F -FDOPA PET/CT could be a useful examination in the diagnosis of primary tumor (paragraph 3.2). The objective of using ^{18}F -FDOPA PET/CT was then consistent to try to include it in the management of local treatment (biopsy planning, radiotherapy).

Several studies compared the delineation of target volumes obtained with MRI and ^{18}F -FDOPA PET/CT. Pafundi *et al.* prospectively included 10 patients and correlated volume definition with histological findings. One to three biopsies per patient were performed in concordant and discordant areas uptaking ^{18}F -FDOPA and contrast-enhancing MRI. For the six patients with T1-contrast enhancement, the percentage of ^{18}F -FDOPA PET volume with a T/N>2.0 outside the MRI contoured volume was on average 47.3% (range, 15.1%–81.0%). The T2/FLAIR volume outside the high-grade threshold ^{18}F -FDOPA PET uptake volume was on average 87.3% (range, 70.6%–99.9%). These results suggest that there could be an impact of delivering a higher radiation dose into the volume delineated with ^{18}F -FDOPA PET/CT (Pafundi et al., 2013).

Other retrospective studies highlighted the low correlation between target volumes defined with MRI and PET/CT. Kosztyla *et al.* analyzed the interobserver variability and volume localizations, especially in cases of recurrent gliomas. Five observers contoured gross tumor volumes (GTVs) using MRI and PET/CT, and interobserver variability was quantified by the percentage of volume overlap. The mean interobserver volume overlaps for PET GTVs and MRI GTVs were not significantly different, 42% versus 41%, respectively ($p=0.67$). The mean consensus volume was significantly larger for PET GTVs (58.6 cm³) than for MRI GTVs (30.8 cm³) ($p=0.003$). Moreover, the percentage of the recurrence volume that extended beyond the PET GTV (52%) was significantly less than the percentage that extended beyond the MRI GTV (62%), ($p=0.04$) (Kosztyla et al., 2013). Kazda *et al.* retrospectively included eight patients. The aim was to compare treatment planning with and without the incorporation of ^{18}F -FDOPA PET/CT imaging. For patients with contrast enhancement on T1-MRI ($n=5$), biological target

volumes ($\text{BTV}_{60\text{Gy}}$) were less to 4.4 times larger than $\text{GTV}_{60\text{Gy}}$; the planning target volume ($\text{PTV}_{60\text{Gy}}$) including MRI + PET ranged from being the same to 1.8 times larger than $\text{PTV}_{60\text{Gy}}$ using MRI only. For non-contrast-enhanced patients ($n=3$), $\text{BTV}_{60\text{Gy}}$ ranged from 48 to 202 times smaller than the $\text{GTV}_{60\text{Gy}}$ (composed of the FLAIR MRI volume), while the resulting $\text{PTV}_{60\text{Gy}}$ ranged from 3.2 to 72 times smaller. Interestingly, after inclusion of ^{18}F -FDOPA PET biologic imaging, the average 60-Gy isodose volumes for the five patients with contrast enhancement was increased by 1.3-fold and decreased by 2.5-fold in the three patients without contrast enhancement. All priority dose volume constraints for $\text{PTV}_{60\text{Gy}}$ ($V_{100\%} \geq 95\%$ and $V_{110\%} < 0.5\text{cc}$) were met in both treatment plans for all patients and all plans met critical OAR constraints (Kazda et al., 2018). In the two preceding studies listed, the authors reported problems with the PET volume delineation. The physiological uptake of ^{18}F -FDOPA PET/CT in the basal ganglia may well interfere in the clear delineation of gliomas located near these structures. Moreover, postsurgical changes around the resection cavity can also exhibit radiotracer uptake and may have modified volume delineation. This may have added uncertainty to the study contours.

Certain authors also compared the target volume definition with ^{18}F -FDOPA PET/CT with perfusion-weighted or diffusion-weighted MRI, with poor results in terms of volume overlap. Rose *et al.* prospectively analyzed 15 patients with newly diagnosed, confirmed high-grade gliomas. Two volumes were defined: regions of maximum ^{18}F -FDOPA uptake within the tumor volume (voxels with the 20% highest SUV T/N ratio) and regions of minimum apparent diffusion coefficient (ADC) within the ^{18}F -FDOPA-defined tumor volume. PET/CT volumes were significantly larger than ADC volumes ($p=0.0009$). More importantly, considering the overlap between these two volumes, most patients presented with no or only modest overlap (Rose et al., 2013). The authors suggested that regions of minimum ADC may primarily be associated with tumor ischemia, but there was no correlation with histological findings. This proposal needs to be evaluated with specific ischemia radiotracers (such as ^{18}F -

fluoromisonidazole). Approximately the same correlation was found with perfusion-weighted MRI. Cicone *et al.* defined tumor volume semiautomatically on ^{18}F -FDOPA PET/CT (threshold value, 1.6 over background) and was compared with the relative cerebral blood volume (rCBV) defined by perfusion-weighted MRI in 44 patients. ^{18}F -FDOPA volume greatly exceeded rCBV volume ($p < 0.00001$). A median overlapping volume of 0.28 mL resulted in a 1.38% overall median spatial congruence. Interestingly, high-grade gliomas had a significantly larger ^{18}F -FDOPA volume than low-grade gliomas ($p = 0.023$), which was not significant with rCBV volume ($p = 0.071$) (Cicone *et al.*, 2015). No targeted biopsies were undertaken to confirm the results presented. Moreover, one might argue that the objective of perfusion-weighted MRI is not to define the precise tumor extent but instead to identify subregions of high-grade disease.

Several studies highlighted great differences between volumes defined with MRI and with ^{18}F -FDOPA PET/CT. Yet, there is no study that demonstrated better outcome using amino-acid PET volume delineation. One prospective, multicenter, randomized phase II trial is currently in progress in an attempt to give an objective answer to this matter (NOA 10/ARO 2013-1) (Oehlke *et al.*, 2016, pp. 2013–1). It is designed to test if radiotherapy target volume delineation based on FET-PET leads to an improvement in terms of progression-free survival in patients with recurrent glioblastoma treated with re-irradiation, compared to target volume delineation based on MRI (NCT01579253).

3.5. Chemotherapy and targeted therapy assessment:

Considering systemic treatment monitoring in high-grade gliomas, there is currently a lack of data due to the limited effectiveness of using chemotherapy or targeted drugs in primary brain tumors. Multiple factors explain this: the impermeability of the brain blood–barrier is one of the most frequently suggested. However, there have been promising studies, especially in the evaluation of bevacizumab therapy. Bevacizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody that blocks angiogenesis by inhibiting vascular endothelial growth factor A (VEGF-A). Schwarzenberg *et al.* showed that ^{18}F -FDOPA PET/CT could identify early responders after 2

weeks of treatment with bevacizumab. Thirty patients were prospectively included. In multivariate analysis, the ^{18}F -FDOPA metabolic tumor volume (MTV, defined by all voxels that fall within an SUV threshold determined by the mean SUV of the contralateral striatum) at 2 weeks ($p<0.05$) and MTV changes at 6 weeks ($p<0.05$) were the most significant predictors of overall survival. ^{18}F -FDOPA MTV change at 2 weeks ($p<0.01$) was also the most significant predictor of progression-free survival (Schwarzenberg et al., 2014). However, the patients included had varying numbers of recurrences (median, 1.77). Since the number of recurrences is also predictive of survival, this could interfere with the results. Wardak *et al.* also identified a significant correlation between ^{18}F -FDOPA PET/CT and overall survival. In their study, information from kinetic parameters (either from ^{18}F -FLT alone, ^{18}F -FDOPA alone, or both together; best adjusted $R^2=0.83$) showed better predictive results than standardized uptake values (best adjusted $R^2=0.25$) (Wardak et al., 2014). Consequently, the authors highlighted the need to acquire dynamic PET/CT studies. This requirement could be a limitation in clinical routine since it requires starting image acquisition simultaneously with radiotracer injection and a longer acquisition time.

PET/CT indices such as metabolic tumor volume could be factors that predict early responders to systemic drugs, but larger prospective studies are required to confirm this assumption.

3.6. Diagnosis between recurrence and post-therapeutic effects:

The ability to distinguish between real progression and pseudo-progression, corresponding to post-therapeutic modifications such as radionecrosis, is a major issue in the management of primary brain tumor. Indeed, it is recognized that MRI has limitations in diagnosing early recurrence (Ellingson et al., 2017). However, RANO (response assessment in neuro-oncology) criteria are always based on MRI (Linhares et al., 2013), even though issues remain (Nasseri et al., 2014). ^{18}F -FDOPA PET/CT could help differentiate real progression from pseudo-progression.

Many studies have attempted to evaluate the potential value of ^{18}F -DOPA PET/CT in this topic. Youland *et al.* correlated 37 stereotactic biopsies and histological results from 13 patients according to areas of increased ^{18}F -FDOPA uptake and areas of MRI contrast enhancement. To distinguish between radionecrosis and recurrence, MRI sensitivity and specificity were 52% and 50%, respectively, ^{18}F -FDOPA PET/CT sensitivity and specificity were 82% and 50%, respectively (Youland *et al.*, 2018). Herrmann *et al.* analyzed 110 patients retrospectively. Images were correlated with histological data in 41 (37.3%) cases or clinical and imaging follow-up in 69 (62.7%) cases. The authors did not separate the two groups in their results. Overall, visual analysis resulted in sensitivity, specificity, accuracy, and positive and negative predictive values of 85.2%, 72.4%, 81.8%, 89.6% and 63.4%, respectively, considering ^{18}F -FDOPA PET/CT. All PET/CT indices (SUV_{max} , SUV_{mean} , T/N ratios and T/S ratios) were significantly higher in progressive than in nonprogressive patients. Interestingly, semiquantitative image analysis did not improve accuracy over visual PET/CT image analysis, with the AUC ranging from 0.77 to 0.82 versus 0.82 for visual analysis (Herrmann *et al.*, 2014). Nevertheless, several limitations remain in this study: the retrospective design, the fact that different PET systems were used, which might have affected SUV measurements (even if checks were made with phantom) and a potential selection bias since patients were included based on a positive MRI diagnosis of recurrent disease. Karunanithi *et al.* prospectively included 35 patients comparing ^{18}F -FDOPA PET/CT and MRI to detect recurrence. Sensitivity, specificity and global accuracy were, for ^{18}F -FDOPA PET/CT, 100%, 88.9% and 91.1%, respectively, compared to, for contrast-enhanced MRI, 92.3%, 44.4% and 80%, respectively (Karunanithi *et al.*, 2013a).

^{18}F -FDOPA PET/CT was also compared with other radiotracers developed for SPECT/CT and PET/CT. The most frequently used was obviously ^{18}F -FDG. Karunanithi *et al.* prospectively compared 28 patients who underwent PET/CT with both ^{18}F -FDOPA and ^{18}F -FDG. The sensitivity, specificity and accuracy of ^{18}F -FDG PET/CT were 47.6%, 100% and 60.7%, respectively, and those for ^{18}F -FDOPA PET/CT were 100%, 85.7% and 96.4%, respectively.

The difference in the findings between ^{18}F -FDG PET/CT and ^{18}F -FDOPA PET/CT was significant ($p=0.0005$) (Karunanithi et al., 2013b). ^{18}F -FDOPA also showed better performance than radiotracers developed for SPECT/CT, such as $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GH. Karunanithi *et al.* prospectively compared these two tracers in 30 patients. Sensitivity, specificity, and accuracy were 86.4%, 62.5%, and 80% for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GH SPECT/CT and 100%, 87.5% and 96% for ^{18}F -FDOPA PET/CT, respectively (Karunanithi et al., 2014a). All results reported by Karunanithi *et al.* in their three studies may present certain limitations: the sample size was relatively small, especially considering low-grade gliomas, and a confirmation of recurrence by histological findings was obtained for a small number of cases.

^{18}F -FDOPA PET/CT should be considered as a complementary tool to assess real progression when MRI remains uncertain. Table 3 collects the sensitivity, specificity and accuracy of ^{18}F -FDOPA PET/CT in the diagnosis of recurrence and post-therapeutic effects (especially radionecrosis) in each study included in this review.

Table 3. Performance of ^{18}F -FDOPA in discriminating recurrence from post-therapeutic effects

Authors	Year	Patients (#)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Youland et al.	2018	13	82	50	NA	NA	NA
Karunanithi et al.	2014	30	100	87.5	NA	NA	96
Karunanithi et al.	2013	35	100	88.9	NA	NA	97.1
Herrmann et al.	2013	110	85.2	72.4	89.6	63.4	81.8
Karunanithi et al.	2013	28	100	85.7	NA	NA	96.4

NA: not available; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value

3.7. Prognostic value:

The ability to sort patients into subgroups of different prognoses is important. It can help the clinician adapt or even change treatment. In this indication, ^{18}F -FDOPA PET/CT could have a place to claim. Many authors have examined this issue, resulting in several PET/CT indices positively correlated to survival. In this section, we will synthesize the most significant indices objectified in studies.

Villani *et al.* prospectively included 50 grade II gliomas. After a median follow-up of 16 months, on multivariate analysis, a maximum standardized uptake value greater than 1.75 ($p=0.005$) was an independent predictor of disease progression (Villani *et al.*, 2015). Correlation with overall survival was not calculated because patient follow-up was too short. On multivariate analysis, another study considering 12 patients with low-grade gliomas demonstrated a significant correlation between follow-up status (stable versus disease progression at 1 year) and T/N with a cut-off >1.7 ($p=0.05$; Rossi Espagnet *et al.*, 2016). In addition to the small population examined in this study, there was a majority of oligodendroglioma cases (eight patients, 67%). As already shown in the literature, this histological subtype may have a specific presentation pattern. Indeed, it may show increased amino-acid uptake and high rCBV values that are not related to tumor grade but more consistently related to 1p/19q co-deletion (Smits, 2016).

The prognostic impact of ^{18}F -FDOPA PET/CT was also highlighted when considering all grades of gliomas. Dowson *et al.* studied radiotracer uptake in nine patients, at baseline, immediately before tumor resection and 12 weeks after resection. The results demonstrated that a decrease in ^{18}F -FDOPA uptake ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$) is a predictor of extended survival ($p=0.002$) (Dowson *et al.*, 2014). The population size was very small in this study and could limit its statistical power.

Some authors tried to correlate ^{18}F -FDOPA PET/CT with MRI findings and survival. Isal *et al.* compared T/N with velocity of diameter expansion (VDE), calculated on MRI, a known prognostic factor (Pallud *et al.*, 2013). A ratio higher than 1.8 was significantly more frequent in patients with a $\text{VDE} < 4$ mm compared to those with a $\text{VDE} \geq 4$ mm (45% vs 0%, $p=0.04$) (Isal

et al., 2018). The tumor growth rate was chosen as a surrogate for clinical course in this study, since the overall survival could not be obtained owing to the long clinical course duration of low-grade glioma.

When considering only recurrent gliomas, Karunanithi *et al.* prospectively included 33 patients. After a median follow-up of 20.2 months, on multivariate analysis, only size of the recurrent tumor on MRI ($p=0.002$) and T/N ratio of ^{18}F -FDOPA PET/CT ($p=0.005$) were found to be independent predictors of survival (Karunanithi et al., 2014b). Another large retrospective study analyzed 110 patients with a median follow-up of 34.9 months. All PET/CT indices were significant predictors of progression-free survival, with the mean lesion-to-T/N ratio providing the best discrimination ($p<0.001$). Conversely, none of the parameters investigated were predictive of overall survival (Herrmann et al., 2014).

When examining all studies included in this review, it appears that ^{18}F -FDOPA PET/CT can help to stratify patients into subgroups of different prognoses. There are several PET/CT indices that were exploited; the most frequently used is SUV_{max} T/N. However, there is still a huge diversity of PET/CT indices used, which limits comparison between studies. Nevertheless, these results need to be confirmed by larger prospective studies. We have summarized the best indices and cut-offs found in each study in Table 4.

Table 4. Optimal indices and cut-offs that correlated with prognosis

Authors	Year	Patients (#)	Optimal index and cut-off	<i>P</i>-value
Isal et al.	2018	20	SUVmax T/N > 1.8	0.04
Rossi Espagnet et al.	2016	12	SUVmax T/N > 1.7	0.05
Villani et al.	2015	50	SUVmax > 1.75	0.005
Dowson et al.	2014	9	Δ SUVmax > 4.74	0.002
Herrmann et al.	2014	110	SUVmean T/S > 1.06	<0.001
Karunanithi et al.	2014	33	SUVmax T/N > 1.51	0.005

T/N: tumor uptake divided by normal brain uptake; T/S: tumor uptake divided by striatum uptake

4. Conclusion:

Due to the poor prognosis of gliomas, especially considering high-grade tumors, their management remains a huge challenge. It is widely accepted that ^{18}F -FDOPA PET/CT can provide useful information in terms of initial diagnosis and the extent of gliomas. This systematic review gathers the current data reported in the literature regarding the usage of ^{18}F -FDOPA in the other steps of the management of primary brain tumor. However, the lack of prospective studies and consensus remains a limiting factor.

Conflicts of interest

None.

5. References:

- Becherer, A., Karanikas, G., Szabó, M., Zettinig, G., Asenbaum, S., Marosi, C., Henk, C., Wunderbaldinger, P., Czech, T., Wadsak, W., Kletter, K., 2003. Brain tumour imaging with PET: a comparison between [18F]fluorodopa and [11C]methionine. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 30, 1561–1567. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1259-1>
- Beuthien-Baumann, B., Bredow, J., Burchert, W., Füchtner, F., Bergmann, R., Alheit, H.-D., Reiss, G., Hliscs, R., Steinmeier, R., Franke, W.-G., Johannsen, B., Kotzerke, J., 2003. 3-O-methyl-6-[18F]fluoro-L-DOPA and its evaluation in brain tumour imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 30, 1004–1008. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1205-2>
- Bulik, M., Jancalek, R., Vanicek, J., Skoch, A., Mechl, M., 2013. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 115, 146–153. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.11.002>
- Bund, C., Heimbürger, C., Imperiale, A., Lhermitte, B., Chenard, M.-P., Lefebvre, F., Kremer, S., Proust, F., Namer, I.-J., 2017. FDOPA PET-CT of Nonenhancing Brain Tumors. *Clin. Nucl. Med.* 42, 250–257. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001540>
- Chen, W., Silverman, D.H.S., Delaloye, S., Czernin, J., Kamdar, N., Pope, W., Satyamurthy, N., Schiepers, C., Cloughesy, T., 2006. 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.
- Chiaravalloti, A., Fiorentini, A., Villani, V., Carapella, C., Pace, A., Di Pietro, B., Di Russo, C., Palumbo, B., Floris, R., Schillaci, O., 2015. Factors affecting ¹⁸F FDOPA standardized uptake value in patients with primary brain tumors after treatment. *Nucl. Med. Biol.* 42, 355–359. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2015.01.002>
- Cicone, F., Filss, C.P., Minniti, G., Rossi-Espagnet, C., Papa, A., Scaringi, C., Galldiks, N., Bozzao, A., Shah, N.J., Scopinaro, F., Langen, K.-J., 2015. 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. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3018-5>
- Dankbaar, J.W., Snijders, T.J., Robe, P.A., Seute, T., Eppinga, W., Hendrikse, J., De Keizer, B., 2015. The use of (18)F-FDG PET to differentiate progressive disease from treatment induced necrosis in high grade glioma. *J. Neurooncol.* 125, 167–175. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1883-1>
- Dowson, N., Thomas, P., Fay, M., Jeffree, R.L., Gal, Y., Bourgeat, P., Smith, J., Winter, C., Coulthard, A., Salvado, O., Crozier, S., Rose, S., 2014. Early prediction of treatment response in advanced gliomas with (18)F-dopa positron-emission tomography. *Curr. Oncol. Tor. Ont* 21, e172-178. <https://doi.org/10.3747/co.21.1772>
- Ellingson, B.M., Chung, C., Pope, W.B., Boxerman, J.L., Kaufmann, T.J., 2017. Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. *J. Neurooncol.* 134, 495–504. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2375-2>
- Fueger, B.J., Czernin, J., Cloughesy, T., Silverman, D.H., Geist, C.L., Walter, M.A., Schiepers, C., Nghiemphu, P., Lai, A., Phelps, M.E., Chen, W., 2010. Correlation of 6-18F-Fluoro-L-Dopa PET Uptake with Proliferation and Tumor Grade in Newly Diagnosed and Recurrent Gliomas. *J. Nucl. Med.* 51, 1532–1538. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.078592>
- Herrmann, K., Czernin, J., Cloughesy, T., Lai, A., Pomykala, K.L., Benz, M.R., Buck, A.K., Phelps, M.E., Chen, W., 2014. Comparison of visual and semiquantitative analysis of 18F-FDOPA-PET/CT for recurrence detection in glioblastoma patients. *Neuro-Oncol.* 16, 603–609. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not166>
- Isal, S., Gauchotte, G., Rech, F., Blonski, M., Planel, S., Chawki, M.B., Karcher, G., Marie, P.-Y., Taillandier, L., Verger, A., 2018. A high 18F-FDOPA uptake is associated with a slow growth rate in diffuse Grade II-III gliomas. *Br. J. Radiol.* 91, 20170803. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170803>

- Jacob, M.J., Pandit, A.G., Jora, C., Mudalsha, R., Sharma, A., Pathak, H.C., 2011. Comparative study of (18)F-DOPA, (13)N-Ammonia and F18-FDG PET/CT in primary brain tumors. *Indian J. Nucl. Med. IJNM Off. J. Soc. Nucl. Med. India* 26, 139–143. <https://doi.org/10.4103/0972-3919.103996>
- Janvier, L., Olivier, P., Blonski, M., Morel, O., Vignaud, J.-M., Karcher, G., Taillandier, L., Verger, A., 2015. Correlation of SUV-Derived Indices With Tumoral Aggressiveness of Gliomas in Static 18F-FDOPA PET: Use in Clinical Practice. *Clin. Nucl. Med.* 40, e429–435. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000897>
- Karavaeva, E., Harris, R.J., Leu, K., Shabihkhani, M., Yong, W.H., Pope, W.B., Lai, A., Nghiemphu, P.L., Liau, L.M., Chen, W., Czernin, J., Cloughesy, T.F., Ellingson, B.M., 2015. 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. <https://doi.org/10.1007/s11307-014-0807-3>
- Karunanithi, S., Bandopadhyaya, G.P., Sharma, P., Kumar, A., Singla, S., Malhotra, A., Gupta, D.K., Bal, C., 2014a. Prospective comparison of (99m)Tc-GH SPECT/CT and (18)F-FDOPA PET/CT for detection of recurrent glioma: a pilot study. *Clin. Nucl. Med.* 39, e121–128. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318279bcd8>
- Karunanithi, S., Sharma, P., Kumar, A., Gupta, D.K., Khangembam, B.C., Ballal, S., Kumar, Rakesh, Kumar, Rajeev, Bal, C., 2014b. Can (18)F-FDOPA PET/CT predict survival in patients with suspected recurrent glioma? A prospective study. *Eur. J. Radiol.* 83, 219–225. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.09.004>
- Karunanithi, S., Sharma, P., Kumar, A., Khangembam, B.C., Bandopadhyaya, G.P., Kumar, R., Goenka, A., Gupta, D.K., Malhotra, A., Bal, C., 2013a. Comparative diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and 18F-FDOPA PET-CT in recurrent glioma. *Eur. Radiol.* 23, 2628–2635. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2838-6>
- Karunanithi, S., Sharma, P., Kumar, A., Khangembam, B.C., Bandopadhyaya, G.P., Kumar, R., Gupta, D.K., Malhotra, A., Bal, C., 2013b. 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. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2384-0>
- Kazda, T., Pafundi, D.H., Kraling, A., Bradley, T., Lowe, V.J., Brinkmann, D.H., Laack, N.N., 2018. Dosimetric impact of amino acid positron emission tomography imaging for target delineation in radiation treatment planning for high-grade gliomas. *Phys. Imaging Radiat. Oncol.* 6, 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2018.06.004>
- Kosztyla, R., Chan, E.K., Hsu, F., Wilson, D., Ma, R., Cheung, A., Zhang, S., Moiseenko, V., Benard, F., Nichol, A., 2013. High-Grade Glioma Radiation Therapy Target Volumes and Patterns of Failure Obtained From Magnetic Resonance Imaging and 18F-FDOPA Positron Emission Tomography Delineations From Multiple Observers. *Int. J. Radiat. Oncol.* 87, 1100–1106. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.09.008>
- Kratochwil, C., Combs, S.E., Leotta, K., Afshar-Oromieh, A., Rieken, S., Debus, J., Haberkorn, U., Giesel, F.L., 2014. Intra-individual comparison of ¹⁸F-FET and ¹⁸F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro-Oncol.* 16, 434–440. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not199>
- Lapa, C., Linsenmann, T., Monoranu, C.M., Samnick, S., Buck, A.K., Bluemel, C., Czernin, J., Kessler, A.F., Homola, G.A., Ernestus, R.-I., Lohr, M., Herrmann, K., 2014. Comparison of the Amino Acid Tracers 18F-FET and 18F-DOPA in High-Grade Glioma Patients. *J. Nucl. Med.* 55, 1611–1616. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.140608>
- Ledezma, C.J., Chen, W., Sai, V., Freitas, B., Cloughesy, T., Czernin, J., Pope, W., 2009. 18F-FDOPA PET/MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas: Initial experience. *Eur. J. Radiol.* 71, 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.04.018>
- Linhares, P., Carvalho, B., Figueiredo, R., Reis, R.M., Vaz, R., 2013. Early Pseudoprogression following Chemoradiotherapy in Glioblastoma Patients: The Value of RANO Evaluation. *J. Oncol.* 2013, 690585. <https://doi.org/10.1155/2013/690585>
- Morana, G., Piccardo, A., Milanaccio, C., Puntoni, M., Nozza, P., Cama, A., Zefiro, D., Cabria, M., Rossi, A., Garrè, M.L., 2014. Value of 18F-3,4-dihydroxyphenylalanine PET/MR image fusion in pediatric supratentorial

- infiltrative astrocytomas: a prospective pilot study. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 55, 718–723. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.125500>
- Nasserri, M., Gahramanov, S., Netto, J.P., Fu, R., Muldoon, L.L., Varallyay, C., Hamilton, B.E., Neuwelt, E.A., 2014. Evaluation of pseudoprogression in patients with glioblastoma multiforme using dynamic magnetic resonance imaging with ferumoxytol calls RANO criteria into question. *Neuro-Oncol.* 16, 1146–1154. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not328>
- Nioche, C., Soret, M., Gontier, E., Lahutte, M., Dutertre, G., Dulou, R., Capelle, L., Guillevin, R., Foehrenbach, H., Buvat, I., 2013. Evaluation of quantitative criteria for glioma grading with static and dynamic 18F-FDopa PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 38, 81–87. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318279fd5a>
- Oehlke, O., Mix, M., Graf, E., Schimek-Jasch, T., Nestle, U., Götz, I., Schneider-Fuchs, S., Weyerbrock, A., Mader, I., Baumert, B.G., Short, S.C., Meyer, P.T., Weber, W.A., Grosu, A.-L., 2016. Amino-acid PET versus MRI guided re-irradiation in patients with recurrent glioblastoma multiforme (GLIAA) - protocol of a randomized phase II trial (NOA 10/ARO 2013-1). *BMC Cancer* 16, 769. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2806-z>
- Pafundi, D.H., Laack, N.N., Youland, R.S., Parney, I.F., Lowe, V.J., Giannini, C., Kemp, B.J., Grams, M.P., Morris, J.M., Hoover, J.M., Hu, L.S., Sarkaria, J.N., Brinkmann, D.H., 2013. Biopsy validation of 18F-DOPA PET and biodistribution in gliomas for neurosurgical planning and radiotherapy target delineation: results of a prospective pilot study. *Neuro-Oncol.* 15, 1058–1067. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not002>
- Pallud, J., Blonski, M., Mandonnet, E., Audureau, E., Fontaine, D., Sanai, N., Bauchet, L., Peruzzi, P., Frénay, M., Colin, P., Guillevin, R., Bernier, V., Baron, M.-H., Guyotat, J., Duffau, H., Taillandier, L., Capelle, L., 2013. Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro-Oncol.* 15, 595–606. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos331>
- Rose, S., Fay, M., Thomas, P., Bourgeat, P., Dowson, N., Salvado, O., Gal, Y., Coulthard, A., Crozier, S., 2013. Correlation of MRI-derived apparent diffusion coefficients in newly diagnosed gliomas with [18F]-fluoro-L-dopa PET: what are we really measuring with minimum ADC? *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 34, 758–764. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3315>
- Rossi Espagnet, M.C., Romano, A., Mancuso, V., Cicone, F., Napolitano, A., Scaringi, C., Minniti, G., Bozzao, A., 2016. Multiparametric evaluation of low grade gliomas at follow-up: comparison between diffusion and perfusion MR with (18)F-FDOPA PET. *Br. J. Radiol.* 89, 20160476. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160476>
- Santra, A., Kumar, R., Sharma, P., Bal, C., Kumar, A., Julka, P.K., Malhotra, A., 2012. F-18 FDG PET-CT in patients with recurrent glioma: comparison with contrast enhanced MRI. *Eur. J. Radiol.* 81, 508–513. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.01.080>
- Schiepers, C., Chen, W., Cloughesy, T., Dahlbom, M., Huang, S.-C., 2007. 18F-FDOPA kinetics in brain tumors. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 48, 1651–1661. <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.039321>
- Schwarzenberg, J., Czernin, J., Cloughesy, T.F., Ellingson, B.M., Pope, W.B., Grogan, T., Elashoff, D., Geist, C., Silverman, D.H.S., Phelps, M.E., Chen, W., 2014. Treatment response evaluation using 18F-FDOPA PET in patients with recurrent malignant glioma on bevacizumab therapy. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 20, 3550–3559. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1440>
- Smits, M., 2016. Imaging of oligodendroglioma. *Br. J. Radiol.* 89, 20150857. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150857>
- Stockham, A.L., Tievsky, A.L., Koyfman, S.A., Reddy, C.A., Suh, J.H., Vogelbaum, M.A., Barnett, G.H., Chao, S.T., 2012. Conventional MRI does not reliably distinguish radiation necrosis from tumor recurrence after stereotactic radiosurgery. *J. Neurooncol.* 109, 149–158. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0881-9>
- Tripathi, M., Sharma, R., D'Souza, M., Jaimini, A., Panwar, P., Varshney, R., Datta, A., Kumar, N., Garg, G., Singh, D., Grover, R.K., Mishra, A.K., Mondal, A., 2009. Comparative evaluation of F-18 FDOPA, F-18 FDG, and F-18 FLT-PET/CT for metabolic imaging of low grade gliomas. *Clin. Nucl. Med.* 34, 878–883. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3181becfe0>

- Verger, A., Metellus, P., Sala, Q., Colin, C., Bialecki, E., Taieb, D., Chinot, O., Figarella-Branger, D., Guedj, E., 2017. IDH mutation is paradoxically associated with higher 18F-FDOPA PET uptake in diffuse grade II and grade III gliomas. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 44, 1306–1311. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3668-6>
- Villani, V., Carapella, C.M., Chiaravalloti, A., Terrenato, I., Piludu, F., Vidiri, A., Schillaci, O., Floris, R., Marzi, S., Fabi, A., Pace, A., 2015. The Role of PET [18F]FDOPA in Evaluating Low-grade Glioma. *Anticancer Res.* 35, 5117–5122.
- Walter, F., Cloughesy, T., Walter, M.A., Lai, A., Nghiemphu, P., Wagle, N., Fueger, B., Satyamurthy, N., Phelps, M.E., Czernin, J., 2012. Impact of 3,4-dihydroxy-6-18F-fluoro-L-phenylalanine PET/CT on managing patients with brain tumors: the referring physician's perspective. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 53, 393–398. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.095711>
- Wardak, M., Schiepers, C., Cloughesy, T.F., Dahlbom, M., Phelps, M.E., Huang, S.-C., 2014. ¹⁸F-FLT and ¹⁸F-FDOPA PET kinetics in recurrent brain tumors. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 41, 1199–1209. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2678-2>
- Whiting, P.F., Rutjes, A.W.S., Westwood, M.E., Mallett, S., Deeks, J.J., Reitsma, J.B., Leeflang, M.M.G., Sterne, J.A.C., Bossuyt, P.M.M., QUADAS-2 Group, 2011. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann. Intern. Med.* 155, 529–536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
- Yoon, J.H., Kim, J., Kang, W.J., Sohn, C.-H., Choi, S.H., Yun, T.J., Eun, Y., Song, Y.S., Chang, K.-H., 2014. Grading of cerebral glioma with multiparametric MR imaging and 18F-FDG-PET: concordance and accuracy. *Eur. Radiol.* 24, 380–389. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-3019-3>
- Youland, R.S., Kitange, G.J., Peterson, T.E., Pafundi, D.H., Ramiscal, J.A., Pokorny, J.L., Giannini, C., Laack, N.N., Parney, I.F., Lowe, V.J., Brinkmann, D.H., Sarkaria, J.N., 2013. The role of LAT1 in (18)F-DOPA uptake in malignant gliomas. *J. Neurooncol.* 111, 11–18. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0986-1>
- Youland, R.S., Pafundi, D.H., Brinkmann, D.H., Lowe, V.J., Morris, J.M., Kemp, B.J., Hunt, C.H., Giannini, C., Parney, I.F., Laack, N.N., 2018. Prospective trial evaluating the sensitivity and specificity of 3,4-dihydroxy-6-[18F]-fluoro-L-phenylalanine (18F-DOPA) PET and MRI in patients with recurrent gliomas. *J. Neurooncol.* 137, 583–591. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2750-7>
- Young, R.J., Gupta, A., Shah, A.D., Graber, J.J., Zhang, Z., Shi, W., Holodny, A.I., Omuro, A.M.P., 2011. Potential utility of conventional MRI signs in diagnosing pseudoprogression in glioblastoma. *Neurology* 76, 1918–1924. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821d74e7>
- Zhang, H., Ma, L., Wang, Q., Zheng, X., Wu, C., Xu, B.-N., 2014. Role of magnetic resonance spectroscopy for the differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Radiol.* 83, 2181–2189. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.09.018>
- Zou, Q.-G., Xu, H.-B., Liu, F., Guo, W., Kong, X.-C., Wu, Y., 2011. In the assessment of supratentorial glioma grade: the combined role of multivoxel proton MR spectroscopy and diffusion tensor imaging. *Clin. Radiol.* 66, 953–960. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2011.05.001>

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : SOMME Prénom : François

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des
suites disciplinaires ou pénales que j'encours
en cas de déclaration erronée ou incomplète*

Signature originale :

A Strasbourg, le 13/6/12

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en
dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

RESUME :

Introduction : Le glioblastome est la tumeur cérébrale primitive la plus fréquente ; de plus, son agressivité engendre un mauvais pronostic pour les patients. La prise en charge thérapeutique de référence repose sur l'association chirurgie suivie d'une radio-chimiothérapie. La définition des volumes cibles tumoraux en constitue un élément fondamental. Celle-ci est fondée sur l'IRM avec injection de chélates de gadolinium. L'imagerie métabolique, et notamment la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA, peut apporter des informations complémentaires dans cette indication.

Méthode : Nous avons inclus 15 patients atteints d'un glioblastome avec indication d'une irradiation post-opératoire. Tous les patients ont bénéficié d'une TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA après le geste chirurgical. Nous avons comparé les volumes cibles morphologiques définis par l'IRM avec les volumes cibles métaboliques obtenus par différents seuillages sur la TEP-TDM.

Résultat/Discussion : Les volumes cibles délinéés sur l'IRM présentent des différences importantes et significatives avec les volumes métaboliques, tant pour la quantification que pour la localisation. La localisation des volumes métaboliques définis par la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA apporte des informations complémentaires, notamment sur l'évaluation de l'infiltration tumorale au sein de l'œdème péri-lésionnel. Une réduction du volume cible de radiothérapie pourrait alors être envisagée afin de limiter l'irradiation du tissu sain et également permettre une augmentation de la dose sur certains foyers tumoraux résiduels.

Conclusion : La TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA fournit des éléments complémentaires à l'IRM pour la délinéation des volumes cibles de radiothérapie post-opératoire des glioblastomes. Des études supplémentaires, prospectives, doivent être réalisées afin d'en préciser sa méthodologie et son intégration dans la prise en charge thérapeutique du patient.

Rubrique de classement : Médecine Nucléaire

Mots-clés : Glioblastome, radiothérapie, volumes métaboliques, TEP-TDM, DOPA

Président : Professeur Izzie Jacques NAMER

Assesseurs : Professeur Georges NOEL

Professeur Alessio IMPERIALE

Docteur Delphine ANTONI

Docteur Caroline BUND

Adresse de l'auteur : 2, rue du Coq 67000 Strasbourg