UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA

SANTÉ

Année :2023

N° :168

THESE

PRÉSENTE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'état

Mention Médecine Nucléaire

PAR

Nom et prénoms : BESSAC née MAMULASHVILI Darejan

Date et lieu de naissance :05/08/1989 à Mtskheta, Géorgie

Titre de la thèse

Apport de l'imagerie TEP/IRM au ¹⁸F-FDG dans le diagnostic différentiel entre une reprise évolutive et une radionécrose dans un contexte de lésions métastatiques cérébrales traitées par radiothérapie.

Président de thèse : NAMER Izzie-Jacques, PU-PH

Directeur de thèse : BUND Caroline, MCU-PH

FACULTE DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE EY SCIENCES DE LA SANTÉ

AL - PROFESSEUR TITULARIE DU COLLEGE DE FRANCE

· mbittamide Pustannits • intern de la éarteré · fremäste Vice Departm de la Familia • Daysen herrichten (1262-2009) (1911-1994) (1000-01011) (Introduct) • charge de million aujeits du toyee

· Angermable Administratif

H LINGSAN ST H SHEW YAN THE CONTRACT FROM MANNETZ-BOOM PROV H VICTOR Sar HE STREPHOLD FROM TH H HERE BETWEEN H VINNESSIT HITTECCHARM GADINGY

alltim 31/9109048 -0022 Arren unvestige 1977 2011



CONTRACTOR OF A CONTRACTOR OFTA CONTRACTOR OFT 01 STANDOUT (01.2) Einstein general: W. DA. y Materi

	Charle Contract	and the second se		
		AZ - MEMBER SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAILE DE FI	ANGE ().WFJ
na Antonia (a Navaria Na Ingera Navaria	tmmmarger Géofraie die	ningh)+ cur		
	赦	-noovesseun(x)s des universités - pierticiens mosore	ALTER	1(PU-00)
WIN otherses	17*	Annal of Specific and a faith of a later		Annual Andrew Hillington Internation
anne instant	Marin	- Metel Second Inconstruct	1110	himroir aithcold bir mausaning inc-
	<u>n</u> .			CONTRACTOR MAINTAINS
MLAD 00-D MH	NOSE-	- Tale an Gynautrasie Obdétrique	3430	Terminate Statement, gematage radage
- 11 W 20 C V 1 F	10 10	- send on an and the send of the Units of Sen		
ACCIDENT CONTINUES	(89)	- Bie de Medeure (-fame, Brunaldune halt ber Orlan sefane,	\$3.01	Entland ; rraging der bluet fiet
	0.0	manakwenja (amaan)		
		 Sending the bit to the other registration of the bit to the web to be in the sending of the sending 		
solicies Pallina-	Rept.	· TLM Tala at Ites 1370	111.111	Susange .
Provident Charles	H (1	- work to us the energies is which all on which playme	4.596	(THE PACE)
Mescality Static English	6175	- Tale in Habers	42.00	Helebage, Eristschage al Spisselation
929-026-06-079-04-01-01-01-01-01-01-01-01-01-01-01-01-01-	α	Service to Subtrations (1994) 4 94 (Additional 4		(auf en betrange)
	1.02	 antimidade / waith relation be 		
HTTLE NRICHE Darphene	HIPE	- Tubalinanje's	AT XX	Exercise studies : Rechloting regiles
	11211	- land on the Marketter Angles () (dates		
ATTIMUT LABARANTI.	WIII.	- RUNA HISTORY	32.01	RIGHTANIA
	1125	Service on Illustrationarie (Insulia de Terraphone)		
NAC TRUET Hanna	PPM .	· Tola das fattakapan atpaulien, bepelatung at de la la eradar laften	1100	Consumptionale .
Sector and the sector of the s	12 ·	Der er Geunteren gie gereende, berechtere ef endaur beerbie en Trenanssbatterer B		2425450 DEMOND
RA-RAN Columny	NSEc-	- Tale an Daloge	47.03	Pressurchings (success a play year)
	II	-door alle to Et timente entre las times as à Novem Histoid Erri-		
		feature d'hieraithann a d'heanandagh (fhaithe tha f haadta		
BACHOT Protect	HT74	 Role Departy Department Trajellet Civil 	12.01	Inter attationate begentulagie
	10	inatiat de federade aça az Pakales cara se el suel mestra.		Cataon : Laboratization
Nona Statel (ALLER VALUES	8250	+ Tife in Bakegu	44.85	Balager within within windering
	Hts	allocations de Disconne al ma Tranção enclación / 197		
MORE (MILLING AND A DEC.)	HARA	+ The Proving the second of a state of a second s	11.00	Red v togik 🗠 twogen v ovýstmike
Lesson to Lesson 6	α	 Delle de Neuropolização intervertibarriale y Itaplial de Gaussianerre. 	1.1.00	footing default
NSE GATE OF FRANKYON	HER &	+ (DA MARY S-MILING OF TROUBLE	14.07	Deringle' attende
	HIC:	e level on the change in the part of the product of the second second		
in the patro in	Hard	+ the momentum state wants in understate	.00	Psychiamic d'adabet; Additionager
ALC: UNKNOW	63	 Registres og regesterninger efterligtstal efter 	source	Contest : impoblishede of adlation:
mitty worker	1045	- 1944 the respiration of the stands internation		Programmin d'ad abor
satahi sata se	<u> </u>		9500	- Marine Control Andres
WINT-TAL BALTIN	NSSc.	- New discovery	印度	Rebubly is in traction tractically to photo through
	H(% (Sondie (Trooperein-sourced obgie-roughde Bakaur) in Winnebbeit. 		
MULKIN: Female	1059	 Telesforgenas (Beambana matikabe (CO)) 	43.02	Rearry at the Wednesd Alargeme.
	12	Service can be garane weekled a report hains what we will be		25 their attriction for all it gatters
bLAST TIRLANIL	町本本レ	Aday da Geraldia	33.01	Paperne sterne (publicitation
	1125	Service Desceller Statistics rightable a Beautage		Cotore row white at instage the visit symmetric
RCOIL Driefer N	HTTL	· Tole in Cong a Parts, lands, marginingie a) De metabase	12.00	Chiverge Flastinue, Beterurtrantrice of
AND THE REAL PROPERTY OF	823	Der nur de Chrunger Fastlaner af manifis ferskele i flägter Deri		Battriffigene; Des ubage
H HOFCWARD FLOOR	+1/14	+ (NewNex-H) against entrander	14.00	00,12min
	800	Der einen Radateie 1. tittbild bie feitigtatter		
Relian BOC Reports	1440 A	 Methods (2p) with be writtened. 	ie w	Damagic stitlephotese removationalises
	12	Service o'Orthogendie: Tratarianstages da Marrilan arise sea 1118		
Re-Ballia ? digital	HUE	 THE or Specificity and the evolution range (Sector) 	110	Citation is
	HT	- we are all obtained the two we were the tail.		

161 harder in mitte bei unter Amount is mind any

BUT NUMBER	. 27	Sendini yerymillin as nemut/i.actiones	Solar dormatical turned lighting destroyers the
STUBUR AND AND INC	1000	+ Fale Toris Atomic States	ARIE Nearings
	-0	Tartistical Research and the Report of Marketine	20
NOC REARING DESIGN	444.02	+ Thomas Catheorgies Charling, Schwillies of All Americanias	the state of the second
	446	- wenne fe fitzegie vitatieten igenden fat	
Butti BCDD Clintin	10.00	+ Kikole Elyabetheresone	1974 1988 outstation windfalling
In the second second second	13	 Sector in Tatargie Factors without a baile (10) 	1224664
NUMBER OF BRIDE PARTY	10.02	+LP+-IR AMMERIALSHIPPERCHARTERS	and subjections
- 200 - 10 M M M M M M M M M M M M M M M M M M	- BES	- Second an INCOLOGY COMPANY AND AND ADDRESS OF THE	CALLS INC. P.A.
CHUTELEDA SPRINET	HERE	· Tile (branine) Bigelyatistanietatis (Cantes arthulare)	HIT Beturkt
	102	- Senten de Reconsultar ereit hat et ingelit de Mastyrene	
CONSTITUTE	1000	+ File (Faller) (Control Bring to # 2005 (Control B	1354 Chatran and the rail of antically
Concession in the second	0	The autor of the state of the s	Bitter (Wards schulling
CONCLUSION OF A REAL	ARRO.	+ Divole (Allein (Protocate	2011 Overlap outplanks is a version them
Contraction of the	. HER	month de life de la sul de la del de la sul de la deserva de la sul de la del de la del de la del de la del de	the stiller was a stiller
new Configuration	1000	· KARLA PUCKER STREET, SHE	HALL PROPERTY AND ADDRESS OF
A.C. 44411	18.0	- and dependences of the second secon	
aal compassi	100	+ FOR CONFICTA-OPIN	and re-ann-production
	105	- any title if the group of the first first and the second second second	A REAL PROPERTY AND A REAL PROPERTY AND A REAL PROPERTY.
NAMES OF COMPANY OF COMPANY OF COMPANY	BRAN .	+ fiters and also	PITE MARTHAUMATIAN MANAGEM
CONTRACTOR OF STREET, S		WHEN WINTER IN THIS AREA WINTED	CONTRACTOR OF A CONTRACTOR OF A
ECANCILITY IN THE REAL	10.79	· FRANK Departments	ALL ALLER ALL BULK (Melbody)
1000000	11	A STATE OF	Starting and the start of the s
CONFEED NR.	1000	A PARTY CONTRACTOR OF THE PARTY	AND ARRANGED BARD BUT PRESS
	area.	- Semi-territerellisterentering harter	Correction of the second second
CONTRACTOR OF A	10.000	All and a second s	AME TONE W
LITTER AN AN ADDRESS.	8695	+ Lan ten encare-orie	test warmen
	100	Control Contro	
Contraction and Contraction	4809.0	+ Development participation and the second	JULI DEMANANA SANA
and Work Conditions		Sector and Sector and American Control Cont	AND ANY MALE
OF BRIDE AND DESCRIPTION OF COMPANY		+ FROM RELEASED FOR THE REPORT OF	orre leveneda
Contraction of the second s	100	- Senate of Fine Party / Monore Million and	and he was
000000000	1000	- FRANKER ALCORE INTO A CARD AND A REAL	ALL HUNDON
in the second se	-	Onthe Characteric Characteric - 403/104/44 2010 Units	And the second second
NEWS 211/24	100	+ 136 (Marthad - 1513)	HIL BUSINGWEINER
	0	- B.F. (Dotester and the printing and the second second	webblers.
HERE FAILED	100	+ Filling The Action of the Ac	1412 COMPANY DEXISTANTIAN
For BOLER STATES of Berlin	10.00	- Block Block	stra dublish her thead
	-	Televis Republic Philipped and American Strengtheres	and the second second second
LA MERINA COM	HOL	- Alberta Dagana lug wantan.	1911 Lingers Ottagt an Alignet family
	105	service that there is a harmonic to mention with the cliff	Contraction of the second second
the DIT of Lincols	400.0	-Television differences factors	SAID Dalara
MANAGAR STREET,	102	The same in The last in Although d in the connector	
HYNCHWORKS/AREA	1005	+ 150 ch Digging Harveries	18.27 Illingenithip.See of many action
CONTRACTOR CONTRACTOR	11	- service of the region of a state of the New York and the international	CONCUMPTOR CONCUMPTION
Initial PAO WIRENEE TANK Mini-	Mental.	+Line in Falado	ALL Datables weings the averaged as
	44	- sense and by Description (NOV many / Print and print and	ift the fact that why bindings take prior
HATTI HARAGII	AUMA .	· The increasing of Farther Real factories in the approximation	star chiefdeathors
	44.00	- land do r through growther, whether or electronic or of the sold attract who	
A DE INTERNAS	4955	+ Fiscury Districting is from a local	1974 IBArgettenoya meskiwakan
2433 20.0044446C	101	Bereich de Beitreren Berneitgen (Beure erstelten Der	1111 - 1 - 2 - 1 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2
Distance of the second second	1000	+fail@ustatumps	1732 Historylyje Prestann
en al sus del cara a la composición	103	Second (Summary / 15/4)	Dates resulting a
Call D live at	100%	+ 441 - mittar soughal + GVA waters - Haustat fait	ALLY Automorphysics
GAAL (Andre	874	+ Ebut Hagata	ALLS INDER A PARTINES OF
	10	Service Dragers Concentration in Consulting and the	Instrainput
LABRORIJER	1070	ARMACTRUMPIA	ALLE REDOVERSTRAATE Addate
	1105	to no finance a moveflayer in the share of the	Syster damage
MICHAESING.	\$675	 Millovicz sparadkie, wiedcalow - Aprilational Providence 	HATE OPENHOUSE
0-00522	101	- insides dependenting is a second of plan that	23.0289/23.044
CONTRACTOR OF CONTRACTOR OFICACTOR OFICACTOR OFICACTOR OFICON OFICACTOR OFICACTOR OFICACTOR OFICACTOR OFICACTOR OF	100	FENELA RADIA DA PRAZILISA	ALL PRIVATE AND A DESCRIPTION OF A DESCR
190600100	0	make a photographic sector sector and the comparison of the	and the back of the back of the back
OTHER DOV'S	14.05	 On-Anthe Condensation grant for the second state. 	The answeright a summaries of the second sec
	440	-inclusion with a the size sizes of the receptor being over the 2 met.	TRANS & MULLERS
ATTAC INCOME.	MPRN.	+ 13h utility managiants relieve	hall-Dissignifieres
S	26	- Service of Canada Patient and Links of Address of	and the second sec
device would	1015	· FSO/A Manerice stores abarrablicle, mention a successful	1411 ANTONNA CONTRACTO
	63	and an an a state of the state	(Maleinan)
		matrice in the balance at some state and there are	0.159-53.659
Print http://www.initiation	14030	(10) downi wekou dawi in mait	Representation of the second s

	14"	kersbes sagitabers as nother (Laboration		as sector durates feature lite indexed
with stary and	HUB	-XEX to AMARY AN DOCK, ADVANTACLE, LUMITOR, AMARTMATORS,	144.00	Mittandada
	22	Diatestrape (MEM23)		
		Service de Aburbitaliste i factif instanzerre	-	544 M =
-APPENDESI 6 Premy	10.014	- New for California many sectoral and in California and Price 1999	55.77	Tigdestage
	11	- house in high Alage Milger at his replacement / her	1	on destano
-depolyter www.	640	- XX + 1+ tantal les mititudes- aptimitique / 3465	45.14	200 flag, Maladay 1999 Coulds
THE STATE AND A	1021	Service inc. Histories enterlines at 2-an only 1915		
feren an contra paint	8479	 A F DAY HETS - FER FORTHER FETERAL (FFFTT, DISpERCE) 	美国	sets extra pression and a first targets
	100	Terrina da Neerrouber Multure i Musel fishal Op-		
ettilitaraa d	42.04	-Reefateeldee (111)	16.22	Netrolog a
	MCE.	Derretur un benerstung ein frittet bat wie Bautrepher in		
mining 2.000201	1079	-Des chaugelle	111	Distance for installed to delivery.
	4412	- Second de Meet des Meetland mynagel to Walte skang/ Falst		Hardware of the second second second
SAFE-Allered Dynamics	144	- 78 e.c. +Adoc pe Mysters at \$4 Adustation	法法	Antidectory Physics at Heathertottor
Concerning Street and	12	-invited preversitations Registration (Conservation	-56	
sub wat would	4255	-341 19144494	A (1	option addationage-wounge divisions
SAMPLES	a a	Triation Laboration of the Bacanton gas (1979) (1971) (1974)	100	Norman Constraint - Constraint
Hota (EXHARCON) And	6274	- New in Hede, in film in Hustalduge, Baltital, Zaberbeituge,	900	Endpointerug withdate at manufact
1772-1723-1777220	11	Distanting (1980)		trabiligen:
		- to many of his data strategies, studiety of sacrofines (19)		11+1 1-3 -6-1
Firm 2016-120566 saurmen	4605	- 20 A children's friedro-children and a second to a	कार	Carabiage.
	101	Territor in Cardination Dispositional Intelligence		CENTRE ACC
ALTERSALL CARLIER	DD.	- Tana na Garanna	3434	Beine specker to all the organized and and a
A REAL PROPERTY AND	a	Territe fo Meldore Territe: Territe i that id in hitter that		
		a la mana e construction a set frende a seconda ao la distance da		
The state of location	11144	- New on Stiller in Highland, Baseland and Baseland	2014	Dustr to Area at size as the line
	10.00	In a straight the second s		and the data of the
		- Internet Conference on Martine Conference and Industry Lines		
Contraction of the local division of the loc		- SERVICE CONTRACTOR CONTRACTOR CONTRACTOR CONTRACTOR CONTRACTOR	0.2	
ATTEN AN POLICY	Month	+ 48 K D HALFATER TRUE DE	14.75	
	.815	- Septus prime taxatila (genue estimation.		
6101.04.704	49.54	 Optimized and the providence of the second seco	118.119	rushing www.go.unide-unide-
	10.5	++PILLIN OLUTION (PLANE) + PRODUCE (PLANE) + PRODUCE)		-
nice and a 194 per traine (4 h in)	林秋秋	- system manufative with many - characteristic (const	47.14	salah king peliper (ulayah) kepadan
	a	Territe in Hiserta from # dirrianiag & Chrise (H-C		
and the state of the second		-wie cyeditte	61.17	sequebce, with a second time
	-12	- Lattibe Inspirit 1 - Harringis Haltan Hada's - Heller's 1981		181623
11.0 M # 6410	10.00	- Niccon Recolder product Pediation	\$4.22	m(430)/w
	44	eine weine die Antoning under en Antonio van die verschippe (Stationer-16, 1) als		
and Without Without	144	-Ské Marseekwaragin	Witt	inter control lines.
11112-1200-012120-015	16.5	 Lewise Physiologie Lewis 		
State Line State	MARK	+ STATE IN PROPERTIES AND A STATE OF A DESCRIPTION OF A D	211	myrftitels Colders additedagte
	17	- APARTA CARRENAVE-1-WEEVE 7 & 1		(18/100 A72840394
ANT HOTE	HEVE	-36 certify plotic minimum entertibure, zongenade-	91,74	the bargers
	1176	fanla b. Werpfweierfa at Derraatslag b		G779A2
		-cardina in Chronite Onlaggae ("Agrafi ofphalitati		
dette Film Mathematic	30%7	- 34 Y HARROCHER JAR IN WARTEN	1414	A419622
	- a	Denne de Fedrarie 17 Hostid de Hadapathe		
VERT 18 MY 000H	4175	-SV/ Cetell official pairs and exclusion	01004	matter (Danagin and ekim
and children	821	Carrow da Conversia valuatatia el La Trateglamatora ratada (1810	2010	
	Hardy.	** Abri (Asinghing	10.12	
·* AN BOOK IN A ·· IDLEN		N NYANANYA MENA DANA MANA MINI MANANA MANA		• • • • • • • • • • • • • • • • • • •
(* 68 8883) (c 44) (2019)	11.00	 Contract 3, Material University of Active Section (Active Section) 		
in an anna isi diri tarafai	8.05	 Define a function formula (Facalities Valueties) Define as functional of the same of the same of the same second state 		
e lateret ivid itterlij	N.C.	 - Control Vancous Service (Control Valuets) - Torona de Successional de la control de la	10.11	Witness and add per the Marswells
in the second	HEL sich	 Sector 2 Gampies Ferrais Electronic Materia Stora de Macine Collega, 25 espere Materia Coller e d'internet manifabilit Stora de Macine Collega, 25 espere Materia Coller e d'internet manifabilit Stora de materia Materia anna de al presentada (1997) (1997) 	4211	tetteren Ethoptgar de Harwarke
a Mana Aleksan	HDI HOI L	 - Contrar T Guara and Remain a Bacadinas Malactos - Status de Maura Collega, Zielegane Material College d'Internet Anna Anthé - Site à la consegue - La consegue - La consegue - Consegue de Malactoria generalis et generalis et 1977/1010 consegue de Malactoria de Malactoria de Malactoria 	4/11	satures integrate in Historic
a Mana ya muy	HDE HDE HDE	 - Control of Automatic Research and Automatical States - The second and Automatical Auto	4/11	terrina antaggan de Manisete
a Mana ya muye Malachi marekari Malachi marekari	HCL HCL HTPH HCL	 - Control of Automatic Marchines (Marchines) - The second structure College. The agree of the second second structure and increases of additional second secon	40.11	terrina antiqui er de Manisedo De rina versendage
e Manni (çés miriy) Miribis di Ingestyeri Miribis di Ingestyeri	825 12 12 14 14 14 14 14 14 14	 Control To Garaging Representation Reserved and Representation of Department of Departm	44.11	terren attagger in Harweite De nutz verstatige
e Manni (çék miny) Minika di inge-Agen Minika di inge-Agen	HCE tiel t2 HCPu HTS	 Johnson R. Humanika Kernelik, J. Kazdillak, M. (2005) There is a function of processing of the spin of the set of the second second set of the second second set of the second set of the second set of the second s	4/11	tell non a bladd, er de Marwach De 1622 of Scholagy
a Manni yekeninge Dinika di meretari 20040 Typ MUMANNI Periope	805 814 81 81 81 81 91 91 91 91 91 91 91 91 91 91 91 91 91	 John P. Gurrande Ferralia Electronic Materia Store an Automatic College. The spin of thread States of Internet College and Interne	94,14 54,27 19,17	tatterna antiappar de Harrisotti De Tutt of Harrisotti Da orge of tagediga attractedogogie
o Manna y do many minika in nanovari avseta typ presento i refere	805 844 8599 8799 879 879 879 879	 Control of Human College, The operation Material College and International Additional College and Col	42.11 94,22 194,22	tatterna antiappar de Marwarts De Tuto verse altage Da orge ortsantégio attraceutorgege
e Mana geo nure na de la constante na de la constan	NG5 Ed UC24 HT5 NG6 NG5 NG6 NG5 NG6 NG5 NG6 NG5 NG6 NG5 NG5 C	 Section 2 Automatic Ferrical Classification (Editors) Stock on Human Collegin, The agree in United Stock is a Dimensional Addition of the analysis of the Distribution of the activity of the Distribution of the Addition of the Property (Editors) Analysis of the Distribution of the Addition of the Property (Editors) Analysis of the Distribution of the Addition of the Property (Editors) Analysis of the Distribution of the Addition of the Property (Editors) Analysis of the Distribution of the Addition of the Property (Editors) Analysis of the Distribution of the Addition of the Property (Editors) Analysis of the Distribution of the Distribution of the Property (Editors) Analysis of The Distribution of the Distribution of the Property (Editors) Analysis of The Distribution of the Distribution of the Property (Editors) Analysis of The Distribution of the Di	41.11 54,22 19,12	taterona antiagigar de Harwards De Tuto referantaque Du arge estaqueñças attracestarques Gentierbegis / fabilitie esa
e Manna spiermark Umberda inne-tern USBETTINT PATRATOR Peline NATUR Jebred	1122 22 1122 1123 1123 1123 1123 1123 1	 Control of Marcolo Ferraria Charaftelia Marcolo Carlos Terraria de Marcolo Carlos, d'Energina d'Article Carlos a d'Energencie Carlos Arte la manager Ladar algor de Marcolo de la Stategio energicador (1997-1018) Carlos de Marcolo de la Stategio energia de la Stategio energio energia de la Stategio energia de la Stategio	41.11 54,22 19,77	terrina antiquy or de Hanvarts Bernatz versendaage Da orge witsgebige at Decederaters Geneinslegie / Kalaitse and geneinslegie / Kalaitse and
n Marrid (generate) Marrid (generate) Marrid (generate) Marrid (generate) Marrid (generate)	11.55 1445 155 1455 1455 1455 1455 1455	 Johnson de Bernarden de Service (Electrica) - Norden de Bernarden de Service) - Norden de Bernarden de Service (Electrica) - Norden de Bernarden de Service) - Norden de Bernarden de Service) - Norden de Bernarden de Service) - Service de Bernarden de Service (Electrica) - Service de Bernarden de Bernarden de Service) - Service de Bernarden de Bernarden de Service) - Service de Deservice (Electrica) - Service de Colonge de Bernarden de Service) - Service de Colonge de Bernarden de Service) - Service de Colonge de Bernarden de Service (Electrica) - Service de Colonge de Bernarden de Service) - Service de Colonge de Bernarden de Service (Electrica) - Service de Colonge de Bernarden de Service) - Service de Colonge de Bernarden de Service (Electrica) - Service de Colonge de Bernarden de Service) - Service de Colonge de Bernarden de Service (Electrica) - Service de Colonge de Bernarden de Service (Electrica) - Service de Service (Elec	41.11 54,22 19,22 19,22 19,22	tellinne allegigen de Mandels De rect: versendage De rect: versendage De rege verbendige affikeende Gentieringe / Kalofike ens gente mandelskyle mange minorende de divergepreser
e Manna spiermare Allanda da anno-Mart Allanda Tapa MINAZAN Pelinae MANNA Pelinae MANNA Pelinae	1100 040 04 110 1100 1100 1100 1100 110	 Johnson de Bernarden de Saladines (1998) State de Bernarden de Saladines (1998) State de Bernarden de Saladines (1998) Saladines de Bouleren generales et generales (1997) Saladines de Bouleren (1997) Saladines de Colongin de Saladines (1997) Saladines de Colongin de Saladines (1997) Saladines de Colongin de Saladines (1997) Saladines de Saladine Saladines de Colongin de Saladines (1997) 	42.11 34,22 19.72 19.72 10.72	tertarina a alagiguer de Harrisotti De mute nel se assage De erge vel tagentige a til tagentigegege Geneinebege / Tabolhe and optime construitedes assage modernise de desempjermere meter regeneration (desempjermere
n kinni yan muy mukali mentari Minia ji mentari Minia ji Minia ji Minia ji	1122 2441 22 112342 112342 112342 112342 112342 112342 112342 112342 112342 112342 112342 112342 112342 11234 1121	 Johnson de Bernarden Bernald i Bezaffelde Villande Sterner de Bezaren Ordege. Zie egne e Bezaren bez	42.11 54,22 19,72 19,72 19,72 14,74	tutterne antioptper de Marwach De ruds versenbage De rije octopetiges attracted bygege Gentierbyge / Kalofbei ens optiet i neckologie minge en octopetier de de regelerent mine en deglegeber diskyej
e Marrie generate United inter-terri UNITER (MINALOU Police MARIE Internet UNITER Internet	1100 24 1100 1100 1100 1100 1100 1100 11	 Jornard B, Burner College, "Discipline Retrieve Values" Status de Burner College, "Discipline Retrieve Values et disconnecesses d'artifica- s de la compte Ladas de presentation de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la compte de la decesse de la décesse de la decesse de la decesse de la compte de la decesse de la décesse de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la décesse de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la décesse de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la décesse de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la décesse de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la décesse de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la decesse decesse de la decesse de la decesse de la decesse de la deces de la decesse de la decesse decesse decesse de la decesse de la deces de la decesse de la decesse decesse decesse de la decesse de la deceses de la decesse de la deces de l	41.11 34,22 19.77 47,26 14,19	tatorna a stagigar de Mariach De Tuto referantaçe Da orçe o taquitiço attracestroquje Certieringe (Astribue ess antes e tarcitorio) a de la recent de la conseptembre a de la recent de la conseptembre antes e tarcitorio)
e Marrie generate Marrie de menter Marrie de menter Marrie de meter Marrie de meter Marrie de meter	100 24 25 100 100 100 100 100 100 100 100 100 10	 Johnson de Bernard College, d'écolege et la college et d'accesses de la college et d'accesses de Bernard College, d'écolege et d'accesses d'accesses de la college et d'accesses de la college et d'accesses et d'acc	41.11 44,22 19,72 19,72 10,72 10,72 10,72	Settime a delegit per de Marstell De mais of Secology Charrier versionelige at l'accestraces contentinge (Astronomic at des oppresent solares construinte at the period
e Manna spiermare Manna Spiermare Manna Spiermare Manna Spiermare Manna Spiermare Manna Spiermare Manna Spiermare	11.00 11.00 12.00 10	 Torrison de Besterier College. D'écoper et la college et d'économie de la college de la college. D'écoper et la college et d'économie de la college de la col	44,11 34,227 19,727 47,726 14,19 47,726 47,726	tellinne diskejtjer de Hennisch De nett versendige On ope versendige attractedessen Gestierlige (Adultie ens gester omstedelige mange merekelige mange merekelige nichte operatierte (Ausgeptersen meter angeber meter (Ausgeber meter (Ausgeber meter) meter (Ausgeber)
e Marrie (georgia) Distanti (georgia) Distanti (georgia) Distanti (georgia) Marrie (georgia) Marrie (georgia) Marrie (georgia) Marrie (georgia)	800 940 12 975 975 975 975 975 975 975 975 975 975	 Johnson de Bernerek Gelegen (Elevente Gelegen de Bernerek de Bernerek de Bernerek de Bernerek Gelegen (Elevente Gelegen de Bernerek de Berner	94,11 94,27 94,27 94,27 94,27 94,29 94,22 94,22	Witness Billingtgar de Harrisch De rutz et Windunge De rije witnessige stituetet boorge Gereierbege (Adulte ens optimt und Volke) mange stieden in divergepreser mit is regeneratie in divergepreser met is divergepreser
n Al Anna Sectorian Distanzi Sectorian Distanzi Sectorian Distanza Sec	HUS HUS HUS HUS HUS HUS HUS HUS	 Sector of Automatic Ferraria Electronic Materia Terraria de Barrero degla, d'integra Materia Electro de la brancourre de Automatica de Conservation de Materia Aler de Barrero de Barrero generale el generale de la BECTORE Sector de Programatica de la Stategia materiada de Conservation de Barrero de Barrer	94,11 94,17 94,17 94,17 94,17 94,17 94,17	Witness Balagiguer de Marenado De muit velezabligue de Marenado De rege velezabligue de la celebracione Geneinebagie / Kalorbei ens nation e regendre fonderinge maior e fonderinge
e Marris (der Hange Unseinen von Hange USART Der MARRIS Der Hange Marris Mehren Von Ten Hange Von Marris 1 ange Marris Marris 1 ange Marris Marris 1 ange	11.55 11.05 12.0 11.05 11.	 Jordin et Kursen (Kolomie Bernald Elektristik Kalande Kalande) - Alek an Bannye - Lada alejer an Boulerou genande et gevenheit (1997/1018) - Lada alejer an Boulerou genande et gevenheit (1997/1018) - Stelle an Boulerou (Kalande) - S	14.11 14.17 14.17 14.17 14.17 14.17 14.17 14.17 14.17 14.17 14.17 14.17	Unterne and appart in Harwards Der nutz verwendunge De open of teachings at the overlapped contenting of Adult Nei and mages trackforden mages trackforden mage

NOVI al Presenta	53"	Services Haupitatiers successively Localization	24	uu vaatiin du Cassel National das Universitäs
nyaga turi ti makagingin t	- 100	 Why officer alle workforce in the sector and the anero detribution of the sector and the sector of the sector and the sector and the sector and the sector and the sector of the sector and	99/9)	of the root of the owners of the root of t
Section 1911	100	a 106 è de appropri	1514	homendaga an ing indeglar.
CRITE Feel Michie	书	(No. d'Avallenikare / Tedninaliana United Level / SAR. 34.4	-12	Things Arailmanana beneralik
Presidente da marca	191	 Scholen dieberit dei tiege-stellen met en thimegies ent seet. 		them when?
(CAT-5-4-4-0)	344	 Or A de Darry Magne ("La la fa de Nedalación < Or A de Darry Magne constante" com 	4,11	alafe ngalan (sa ten mugalanta)
		- stoke in the weat of the planting furthers in 200		
ChET Hanks	1054	 Me's de Sarie publique et Sarie de Itania. 	66,24	Einentheisgung fefterverägen blattade et
		 A second set of a second set of a		THE AND THE AND THE ACTION
station for last	1000	Chableman a Secondary deliver a secondary report and	= 12	Destruction in the second state
A CONTRACTOR CONTRACTOR	14	- sender de Menderarias artificatio i las con la ficial da		
CWLET Lanen	-104	e Bui a ilia Marinana pina vialalingsi	0.21	Spito - Premautope Insterentale
CIC CLASS		I Braul a la canador error tada "a tra anticida a	erer.	Distance
	10	Carolan de Carcinopine (Norsel (Bartal Old		
OLUN Deats	(III)	Preside Security methods. Contemplage (SPE)	11.22	Harrislan
	a).	Saryna da Marricha e Salyn e. Panasa (latan) H. C.		
MUTTER End or	444	+ De's thingto abassof du filles faf 200	\$2.52	32% attele alignation
	102	Sarya, a de Chinarphe Maxanabe et Dignacese a MIN		
ANTER COMPANY	1005	 OV examples 	61.54	Hyper and the second second second
Care in AMERICA	- 1	Service de Malagra Parabeiro el tragene Paracepero (424)3	197.5	CONTRACTOR AND
tre militim	1944	 (W) / (Chrangelly Party & the control for each of Party 	4E38	Prove the latitude and a second second
n l de	- PG	and a discontinuation of the second s	11.11	Martin Hallo De ave a Margade
	dil .	- HINKE ANTONIA MATTER ALAS ANTONIA CONTRACT - NO		
HANA HICKNY	100	- Mind major	E-D-	salds age of imposite politices
		- trade of wagen in a suggest a solution much second as their		(renter e trapie)
NA BARREN (NAVYO)	201	 Whith the set of the	- 904	a writer rate
	14	 session de combingés convect éléphone à . 		
wee OLIMIZATE	1004	• Pick de Rattabaje Torzazze	51,21	Change for action or smith manufact a
778-770-99-778-77	90	 a construction of the state of		(2017) (P)
ALL HALLING CATHERN	LOPA .	 Pue meditor consorgicale da Pechatria 	244	Packatite
	2	Samak de Pesterne A - April de laterative et a		a line alter to a
-scatter of the state	100	Party of Constitute at the sector of the basis of the basis of the sector of the secto	141-1	Second States of Second States
	0.05	Tanets		Advertiging the second s
NAME POPULITY UNLINE	189)	· Breitinnete denvel de Ultigate) Des	ti di	Dir stura tilgasi de
	10	Earshiel do Chillerphie Monatolie of Digension (Manyol Manuar Cod		
CERAM Publick	(IP)	. • Pira das Radoragnas di Saul ves, Decentigans el da la Roma hartariari	11.77	Distance Bigsaline
	а),	Sarrixe de Cheurune Muselule el Digessee i Noviel Hadra-Dall		สสานเทลิโนการกระบ
and the state	TPP-	- 1/AMS	61.74	Lancacologie ; socration pro-
		Desamerari de nadestre displicates		Bellen Garderufsete Etnigen
Marine and Annual States	1000	Description of the stable stream of stables	100	Cancernal age of the second second
IDE-HELIDE	Viet.	- ON A RECEIPTOR THE ADDRESS OF WARDER COMMANDER	NET 1	Amerita Soluda - Abertmatter
	1.0	a service of experiments of the Managemetical property in the service of the serv	we had	information of prepared (within the part)
AND HALLAND	Ante	- We diable for the trine. However, is notified, when the star	44.14	Harman .
	all.	selected leader (Herrith)		
	1997 - B. B.	- study do watering internet man the Leights do water perce	_	
Simil Coopin	-100	+ OKE TOWATION	#11.1	Bernardin (D)
where we are set of the	- 004	 - and the spectrum of the second state of the second state. 	10.10	hardware a state of state and state of the
and a manufacturer	1000	- Protein Artestan (1997)	6913	mode and a construction of another program.
		take on the de Tool which is the profession.		
		 Halloh de Madeures Lagaber Facultado Madeure 		
LA BAL ALL STATE BALLY IF	- and	 We detiwate all subjectives restricted on the balance planets. 	- Git	appende ookensterenden gebe
and a second	199	- Weaker diseparation in the Area of the disease of the attract 2 - 41		
1000000	-1004	+ Ohe de Marche	10.11	Hartinian Mangie resilection
and the second	10	 Of the control of the state of		
1.443 FT 104	10.4	 We descention open digentises, information and its loss many contextual and a second se	699	Line state, Owners to
Taran Paral	1000	A Man day of the second provide an important of the first second se		De une anne et
ANY ALCONTROL	No.	 Standard And Die stein auf der Kannen and Bernetzen 1 kill 	12/12	The second second second
tow initiation a manual town	Loss	Ches dation many planta and Percenting	14.50	Paciality
With the second of	26	Sarran de Parker e. / bortal de Basianer e		CHERTS .
Add NC+ Salidation	104	e Bie a d'Aragana	0.0	Restriction of Imagin in machine posts of entrols
COMPETICIPATING	4	Service of the parts B. (the parts is considered, and a manufactor) M.D.	1001	and water and a constraint statement.
		 Contraction of the second state o		
SAN ANCO (Andan	189)	 Pira de Etimologik Garaticione 	57 23	Synkoologie Classiforique : phrasishile (nacha)

ROM al Prároma	(G *	Services Respirations optroditor.) Localization	2	nursection du Consel National des Universités
WHY ATTEN	1.1214	 - Wilcole - obtain bit mit diales y spars methods 1 will 	. 45.54	Uptoritiningle
	110	- revelop diagonal maled a live and selected that		and the second sec
WHAT IS NOT THE REPORT OF T	1054	with a few located building or an Annal Associated	14644	 Hermitaligan, utwavely, entericity of
	44.0	- the residence of the second the second state of an interface of the first of \$200		Terrarikan caura panauna Mittar
		- HE HOAD BE THE RELEASE AND THE REAL POINT OF THE REAL POINT OF THE		Ingrise Memory et
wielen wie and the second	(結果)	 We dillocately swepticled is at Sensorable. 	14.74	10-mage
	1.65	- strukte de anti-institutende talen) texaret tety bat i Mil		
UNE VARY SUIP	-104	- Die de gebrie ter ofstrakes, Gennenringe Javn	110	approximation and a second sec
	.00	- strake it reconstructed a search whether Tell		3103-450A
WebDDDDD DDDDD Gayee	1109	+ Pain the Statute	017724	Generative Gentleve Contractories
A DEPEND OF THE PURCH WATCH	101	- Fernender de Gogensels Großely (* / Norwel Bissel 164		International and a second state of the second state of the
OFFERENT Francis	(18%)	· Hale Consumes - Adaptive Lines, Long Lang / Der the ant govern	(0.01	Text Heat
	•	Samme de Passenuctor medicale : Hopful de l'estejourte		
Virie SCHICOCH Carlinet	10054	 Here de Explana en al un valida (contaña) 	19.24	Pedapaychisterie (Austintusie
	· C5	Saryne de Paydeides ante mut Ottalita et Adalemental IRC		- Million - Million
still at a she area	5.890	Pos Terral Las (ETD)	45.73	Bus three fareranbegse
Street, Street	1000	Tarvice (FOW Here laterariles of the Orrouge terms) for the 195		St. Ph. March March 1990
SERFERY LOCATION -	1004	 We deschade established over any test integrate en to be many stream or 	1444	hereits weitersteigte "Massachofe", Additionen og
e-2690 D.33200 M	a	Samine differenze Search Directo unteret d'Association multili veriffe		Opport, Henetsfegle
and the winter	1000	- MY de ando the Harry, Barrystande, Lattillay, Extensionale,	0.0000	Humaniajie
	10	Discutinizate (M SMCD)		
		Service de Fluctulatage / Institut de Indulative - 6		
CONTRACTOR (ANTIMATINA	1000	- NU distantia the week of the probability of the contract of the	-	meter Winder skip (b) is
0	30	Sature des Malades versitaries IIVA Stav tadaber aufritane/MIC	233	
AME HIRD HILL DOLLAR	1004	- Werth the state of the second state of the s	4611	White the t
	-	Sarrin,a de Henrichtig o / finatie de Mantenberge		15/54124 C
effet (cli Bran/I))	5400	- Wedwaterin	144.0	and and extragatio of these
o construction	14	- HINKE BOOSERS & CONTRACTOR AND AND A CONTRACTOR OF A		Incide (Linger)
PELVEN NETTI-	(iiii)	 We do such publicate respection report. 	46,17	Filth stategy, considered in some
	1411	- induction to work high tang) increases in applying the processing inclu-		represented bottom blandstart
		when y Hitzbal (Mil		21 BRU 157Ri
		· Labbruffelte of Londerstands et als an the printing of TT 27 white		
affittet i crite	11005	- Office def addet first institute, idea were implicited and files. Red and institution	1001	April 10 DATES AND AND AND AND A
	1998	Marth work of minia		Deferration and the second
		Service de Hedeline (nienes, Dieletere, Meiedes metabolines) (C.		
VOAL #10(cm)	1000	- MY de Psychiaere et le carry weents	1446.2.0	Department Work Transmission
	•	Service de Perchasties d'Ul percas, de Salarrel de		
		Psycholic and a knowledge of the second seco		
AND I F ANTONN	andsh	- With de skeards	44.04	Manual instantion during a service
Molecules	ALC: N	Lauriante de Secultable en la Baltematio a constandarante	. 25	et de la aproduciat foriest is alarentet
the Rower	1005	- 100 / do 1/100 ft	from:	optime understand with rest of a line rest.
L12: 502933	120%	- model de voles de substances de la contrata à l'idente estat alla de la la terrata	1.2466	SAFET I REALEST REALEST AND AND AND AND AND
SEREN (Providence) (Marine	1400	- We de service the read of states - or many choice from	0.000	When White mains
actor of the state	122	 Ortably the added of the lagradia has say in 700-40000. 		CAREER DIRACIONATION CONTRACTOR
an Sal Yallowe	- timb	- We devise he makes to get you, what you are to be reasonable	10.10	Therein Welland
	1410	- Sticker de Utile under kalen eller Texts skentet des tre ille statione d'als		0.0
		- Construction for a fairly on a floor cost of wanted and - die all		
Whether B and the second	1.10444	- 05 C Discrimina	49.11	Mary rise r
in the second		intel Consequences allow a silver on part and one a	400	(Servine)

on the planet descendent of planet product planets and all the statest planets of the second product of the second planets of the second planet of the secon

Co: Chel ufusite ferminisefe

Sile (8%) (Lagrarialitz de 10 el 00 1075 (66) (Ferrariani e de Felo)

Care - Constituent text railed (previous day for the transfer transfer exacts and the form of an evaluation to deverse

All - PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

tatte et in Vincore	44	we stree warpitalle's as mattat / incafenition	said-cectary.tur.anenitriationst destiinfuurdhec
THE WAR I HAVE NOT		 We speciality entrance - photococces (344) 	All of Additionary Station
	16	- strinder de vererpalszette i idai	The second second second second second
HESTERIES Hernard	9	• Påle Hezeld (égasír) - Srokin de Samm-Enferingin - Ner	11.17 Sector Diferiling
WWI De	в	 Main Terler Des General VConduction et de Trie father (Veller Doubligh 2000) 	 NCO1 The abachese Prevenue is a contact, Accountable

Table of the Bolietan State	2" Aetalizes Hargerable is a constitut / causilization	sale-tection do support numbers des Universités
Bies Attract	v divegati	anna webhyrigin enselerethe meddalen
	+ FERRET AL WARTER BUILDERS ALWEINER ALWEINER AUSSCHLICHT	
HIN WHIT DEFINE COMM	 Periode Pharmaching & Stellard Color Man Stellar Stellar 	40.21 Sharanadaga fantanaminin promotop (friger) and correction
		(i) pitter: yfuriner: by y forgation i top
HERE AND A REPORT	a nel a sen apresenta del carlo	with addressing.
"me 2 data suit voir a	1 Wow de Digitale	17.25 Territika forsizi historian
-10-54 CO	- sense the first one (degraphing indexted (in 2 belows) when not used	
INCOME Service	(Birk of Straphile	G.D. RAMONTER IN CONTRACT SUBJECT
essen an Annor.	Taryan de Medaure mudante el trajerte Habradete / 2007	Verties desuel
EINIGIEE OF Aver	t We's de Désignée	45.21 Bortenteetläufage metuaate
	Laurentet a de Stalleven et de Orchege recenzaren e 112	
INTER and	t burn als Distingtu	82.22 Baller stage Verstagin - Antona Daupita ima
	friditat de Destandució Fraceito da Madeura	Collor Declaria one Wrologie Dobra Lite-
mme warmanden	· my m starge	all de Bereite ogle er myn slog er de
and be the second of the	Lauralatia de Tecandalogo e, as Wysecaria reactes edited illi:	tweet and a state of the second
	+19uilla) da Person labages (l'autilie die Henduid ie	
THE PARTY OF THE P	enge quallog.	and a moony signs at weeks the analysister
TAXHAMING CALL	Landa, de rendant (e contant (e el lenatar el folata pl e s'1500)	PANA BARRAY
ATMEN HIMANA	· (M.P. H) Relate	#1/14 (Almattepo)=
sector of the se	Langulatia d'Arriandoga Oxfagigor i Rassal Highly Cell.	Contraction of the second second
ADD: MOVE	+ Depth of Residence	a villa interference and a second sec
The second s	- of SALL of Gradients & Allocation (1994) (s. 1994)	intro the provide
and the state of the second	A second de automation and a la se	were summings
(0110) (+++0)	A STATE OF	The state of the s
and the set of the	 While present the shall also are control to prevent and instant 	Autoritation statements
C ENICE Training	(New de Defaute)	47.27 (Intralistante Inter Method In
	- End and the offerent and to play to all approximately dependent	221
1 minut Webupe	(Par directore	43.71 Englischer einerheiten studiet wie
	- Hercald - Antoposts and study in 2-4	
CLERC 22-1-Replace	f Bure unphenous. Baut ist all international and all fait free and persons	(5.22 Emp)(side)
	Territe de Vertiteiler mutuele ettanie its beingente	1 Yes SHEEK GOWINI
THE COLDENSY DATA MILLANS	1999 e Marcin Verseebour contropolate Carates sametee e	31.23 Dygin: // Gleante enstale/ e
	- Sariyan das Maximan masselaras 1076 Man yandang a shirdgan (2000)	
CALL XCOCT Attreed Baseline	e lêvên sên Distantin	#1.21 Exclusion Undage menusions
	Lapprover a the Sociarra of Statute interaction of 1993	
assasty why why had	+ 245 P. do. spit-to-bit-modelcologi- association range 1 was in	AN THE REPORT OF A DESCRIPTION OF A DESC
- 017000574	farviar das Matarias novikeares et annales à 196	settie alemanic encluders
Hamble Hersenhalts	a bit e des tractis aufor d'apletiers, bénar sport et de la reservation des	1111 INDUSK GALLANS
and the second	+ Perdalan de Lataria da Genérale de Digertities (18)	We want the second of a second second second
Part Ising	 A second sec second second sec	were record in their resolution?
Office 11 Bases 14 Indian advice	 The state of the state of a lite 	ALL DOLDARD
	- hunder de meurique's d'adactor de moure sper-	
1000 famal	Ben de fininie	Anti Gasterra stratega millionen
SWEED BEEL	 abstratative the electric size on hid angle received inter a most 	
Priv DROC ma	· Para da Faitularan Harabasa	ALCO WYNARDON
1992 - 1993 - 1997 - 1997 - 1997 - 1997 - 1997 - 1997 - 1997 - 1997 - 1997 - 1997 - 1997 - 1997 - 1997 - 1997 -	Lanna de Floundes e et s'Explorablets familiante les / DBHD	444-05-04-04-04-04-04-04-04-04-04-04-04-04-04-
WHERE AND A DECKNOW ALC: AN A DECKNOW AND A PARTY OF A DECKNOW AND A DECKNOW AND A DECKNOW AND A DECKNOW AND A DECKNOW	(Park dis Distance)	18:00 Preventer Langers at 21 (4) bie a conta-
	Cervice, de Medacina Lagain, Consciliaren d'Algainez hindize gabenet av et	
	Laborate the Androney Robert Control of State	
and the second sec	A langta pa aba sainda minu i Bupala a kawa sahaba baikan tan	HARDER TO MARKET
Thiffi Brass	Per Texe at Con (CDTD)	65.24 The analyzes Holestrate a Grana,
	 -) دیمین () دو تیم () در () د در () در () د در () در () د در () در () د در () در () د. () در () د) در () در () در () در () د. () د.	atilities
100CTR Dents	2 • Para de Divincie	40.22 Be edizable et (involuge (ourze indagrau)
202243111	Land, de Andelsonne et de Mytalogie (et aure//97910) et familie	
CARLEY ANA	erraufat de Fryshingse'' Fasielle de Medaate	weight and the second second second
	 Personal Systematics of an application of the second se	
	A Development of the programmer of the provide the second s	
THURSDAY AND A	Second in Figure 1	-0-14 Decemberge Writiger : interentiable Min
COM IN Manufactor	A REAL PROVIDED AND A REAL PROPERTY AND A REAL PROVIDED AND A REAL PROVIDA AND A REAL PROVIDED AND A REAL PROVIDA AND A REAL PROVIDA AND A REAL PROVIDA AND A REAL PROVIDA	Control Decision under Wrotogie instantigen
Provident and State States of the	Trees in the Restalling a product the	area analysis when switching
City Viteral	and and the second state of the second state of the second state of the	WY YE CHARTER AND AND AND AND AND AND AND
	Tarta a da biale da provincia da compañía da como de la compañía de	Alore Characteristic register a proper-
	The same an electron is to perform at all processional in represently repre-	10.0711760.000402092=300.025
The international but	4 TeV A+ ELS + ELS +	47. I.I. S. MITTAR, J. MARCELLAR AND ADDRESS CONTRACT ADDRESS INTO ADDRESS INT ADDRESS INTO ADDRESS

BL - MAITBRE DE EDMPÉRENCES DES UNIVERSITÉS - DRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-INI)

and the second	An and the standard and s	and the second s
I PAR PIT	 - calledgest (an only in the second calledge can be called a second c second called a second cal	www.entrificiarmicilitypeneridies]
Alatinin australies	 Deter de septembre settembre et en disservation de plus de la deservation de la deserv 	17,07 semi-popular, proper option),
(mat NATSA'), ISASTER Later a	 Baland Franzester Level and the state of the system of the second system of the state of the state. 	G.M. Browshule of Halanty midlance
108011741110	(Biedlings) a	43.01 Introduce of tubarro statute
	 Sendow An Addition of the Addition of Things of California (1997) Inter- shering the Addition of the Addition of	
UCTION AT FIGURE	1 Male de Balvare	277.04 Centerodate (post pro protod ignes)
dena ADMICE ANALYSIN	- Digita (Section 19 Constants) - Constants (Constants) - Constants (Constants)	44.01 Stalente et throne no exclare
	Laborand's da Mattritte af se 2-dagte volumente a i 18	
00 California	mantal d'Asacente Bernary / Soudia de Presente	ADME Approximation (Splite) company
Nira 4842397 (OSCAL) Agelia	é Male de Macazine Provégas el da Residurádam	10.02 Malagers Pirgs gas at Maslattation
Anne Catal In Located	That full Children alle the Bhonig Partier 2 Clarifer Land 1 Martin R 2000	parts who have a semanate and We block
··	nationant we da blant you at our 2 blands was an and a 7 🕫	
ers a steeps and re	 marine d'altraingle (l'épechte de la fablice be entrée de trianges) 	and dwingle solven proceedings
	Dervise da Ballarappe (Bantal cell as/epter te	
sada a Weerns	e et la est de Galery et la construcción de la construcción de la construcción de la construcción de la constru	and in a diving the net handles
8-101364 hr	sectored to a partition of the partition of the partition of the sectored of t	win ingeweigt-denticiput, gysteringte wie
11010/2017/123	Detretie de Ognecologie Obolial regae (11661)a de tecunerarie.	Upton: Selectinge university
europaone office	e refer de Chin Agen manificador bion, May efforis y en bier manifeste A service de Commandar de Catalante Chi	of the International Society of the
And State of The Party of Co.	offendi Matego	11.00 yakanga sa Astrija kanagabikas
112 Internation	 - services of two organizations are system with the provider to solve the service of the service o	35 in 100 mg/ mallaited de scenario de l
	Meller, bermidege – Versandsge	
AND FT PARTY .	 Service of the organization of an investigation of a service of the organization of the organ	1100 Stinie wilder
ana	- interven d'Honordage statigique d'Alpha en Harmonist KH	itype mich : No delg ini
Inst HOUTOL GET HE	 Main de Bistope All example de l'écolemne performantemies 7, secondella Marchet 	54.02 Diskog viel realization its Hevelongerieff of the lower realization Station and and and and and and and and and and and and and
Automation (reacher)	+ Male de Octobre	AT AN . He related to the terrar
	Laborate in the Diagramma generation / New Yer Hannah SWI	
IN RESOLUTION	Service de Performance (Raddad de Frankright de	ALC: MATCHING COMMERCIAL
free Manners affails	e Belie fie Lazië pata tage et Larie ee burgel	-1820 Maber on al Santa on Traval Journal
the line of the	Derenie Zu Pellediczte pro accumelie al lie Vedacha Lie Finael (192) o Marchiel Review	farginite weinersteinen sichen ichnisten sterfte
THAT IN COMPANY	Latine and wile Dealletter at Lizzaira in allocatarie (1810	CALCULATION AND AND AND AND AND AND AND AND AND AN
eux al-mate	 Attesti ultivge 	2010 (websingle reinginingle
Any TRUE and Dr	 We draw and a second provide the secon	Time requirementation and the
and an other states of the	- Laterson de Hagtenie geologie, 164	o Alexand Manacal (Manacal (Ma
	 	and analytic manage a wedge -
(nu IIIIIIII luure	r Brite de Britage	er an Garatana Dera chrissal
NEVER CAN	Contraine to become the selection of original de Automations Contraine Stational	-15.01 Batan (Sectionalogie strategy of backs and
nonger aussines	- Instant (Laboration), the instant statight of blinding and an instant of	
And HEDSAND VIEW AND	 Panella Bartege Labara served for examination instructure C for exit there is 5 of 	177.00. [Previotationalize (Laplacet Michings Care)
Hand BERONAHILAN	e Wala da Masaga	GD1 Dispersions of one option values of
	Laboratione die Telaphone et Blancon trubicularie (1817) Desense die Distance (1868)	
fern fill Mariatria	e Male de Buldellagie Malemper	199.002 (Republicate (aprilar climate))
	Dervice de Brychlagte et engle altern fanzonnellen (1992)	
NET OF ANTICANY CALL	Laboratoria di Biarryse el bianna stabalidare (1811)	-webt, Occuminal of Distogram (Adaptitizing Distance in Magnater)
ess to compagatore	in the definition of the	67 in offerandagie, mooduries
dal mental charge	Laboranist will fibrial of ages Colorphysic (Colorphis de Hadagenerie Alfan Menerican)	Poper retitat Hereindagier
C. AN INC. PROPERTY	standard to be a college - to the deliver of the second of the	and allowed a
direct (adding white	«Atenhi Mitogia	ata 10 - New Beingle remy trough
	 - canocavatice de l'unavantague es constyrizagio de l'indepicted aces l'autoris da Pastas lutague il gagotta de Masteratur. 	(Maneau dated
101 - +611+ kep witter	n of loads Michaele	4214 (6151090)
	 -) showing de liberantie sérvicies / source witchel chi 	susual to addre

HOM on Printers	°.0*	Services Dispitations autovidual/Localizations	Search	action to Consell Material des Universities.
 Non-second statement 		 A Ministri Messagini superform (Carbonyaya) de la secondargine Circles (etcare) prima Mi 	100	ontoo laatabbalage-stralogedeblog.ord
Miller (1) (MA:1216)		e della dei Record e 19 Marcare de destruigte (, réglies de Roman della	3698	- Bankriskyle-absisyle (1999)We teritol.20 - Notes - Antold Alberty Sciences
Hina SCADET Cir Stalla		 Pare da Madada é inferier financia ada: Nacion 1.21200 Nacion Jacobio da Madada (2000) Sendro da Dacada (2000) Sendro da Dacada (2000) 	50.04	Runavine
nas protestant skip		 Professional and the second sec	- 58	print Bartfiefelegie-erviegie Divergebreit
WEID Jain/		 Pale da Balladaria (Palasaria) Serié et la Dipolategia et najdaratione Parente Adios (2000) 	÷=),00	(Viçahirinin Taurinin Lihriqqe)
Hele (Acolitatelle)		 Pale medica conversional as Medicina. Service de Clarangie Medicinas / medicina de tracescente. 	54.02	disoperitarile
TELEBY Mariae		o Bale de Balege. Terrete de Balege de la Remoundon (ORDON/Remen	5435	Outraps of malicane database to permit a state to reproductive faither bid option
WITCHIMM		 Maine da Machegal Saborazo de Vinnenninges Distantigue - Normal de Madragee de 	47.03	(fürmfologie), fluctulita en Opficiel (menutologie Sisteriane
Martin Martine Constanting States		n i Manifer Bernangen Lagtan anna marta Martingan / Istanlar 1941	35)8	Retricting entratigie or phone in phate. Option Jackin elsena Windepie Marance
ion double de		e Marine Manager Labo, de Armandonse et de Myskophemieden et 1979, 100 et fau	anini.	Westmanger environder option hilling eine
Horida side adapt		 New scholars - strangent as idealinets 	iam.	enter anno 1
An ADDOMESTIC		- Service to relation in). Here and its we complete an	1.2014	535382110
July addreg		 Marchi tortezzala districupati Sender di Physicala di stati segni matana tirezione districtati 	Here a	colonitation (paints)

ILE - INDOFESSEURS DES UNIVERSITÉS (Inonnapportenant)

In ROAD ENDED IN THE

tarrende d'Erre warge en verze de sor er et transmisse) inditat d'adamie foi mingrae Apple And Apple - An an and a construction of the second se

	BA - MAITHEE DA DONFÉDENCES DES UNIVERSITÉS (mono	ANDER	(enant)
Here Televise Here	 Wildeburgs 2011 - Anna primer, Université en serverites 	10.	NUMPER DIST.
H. IBAD/SIDDI And HEALS	RELEASE OVER THEY I BEING THE COURSE IN A MARK SHA MARKAGE AND	11	Presspectation
64) ETTEL (184	Tanonahin y d'Ex stamonina neu Silemea de le Viviel na la Salta (CDM) Antilat d'Anàzari e faithiagnae	π	Caramedran (References starton et als Refférences
Her antiff berri	Conference Trick energy rates a Great of the Selection		RP-00-CHEFT
Here Hills Star Wa	realized provide participation of the second state of the second s	(ip	. Epicologie - Michael de Michael e des Trefatzes
Hina SCATTCHC Hattarray	la contra a d'écolo de contra de Sileman de la 46 estas la Sarta (125). Astrono e expressio instructo pres	1 5	, Garavitelagae , Malamagaa seberari ye.dan Receptari
Minia matricki Manari	La constal a d'Englé voltaire na Stierpe de la Valer de la Saite (LEM) Politic d'Ageler la Saite la prov	łt.	Grawnilleys, Hotenstee demonses an Technicus
Historich Yapara	la constante d'Estala marche con l'alaman de la rese, de la Barrie (E20)D Featura d'Anaccene fait chagense	/ft	Operative form information description of the feature of the second sec
MU (REMAIN ALCON)	La sonna de la face el voltage des selement de la varier la sacra () havig Amina d'Aquiantie Sattadagenee	\mathcal{T}	, Spistfandige-Johnisk verscherer in tei Techtese

C - ENGERMANTS ASSOCIES DE MÉDICONE SÉMÉRALE -

C1 - DRDFESSEURS ASSOCIED DES UNIVERSITÉS DE SIÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Press, DUPA Life PLAN, INTERNATION PLAN, STOP EXPECTATION PLAN, STOP EXPECTATION PLAN, INTERPRET PLAN, INTERPRET PLAN, INTERPRET PLAN, INTERPRET

C2 - MAITTHE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDICORE GÉNÉRIQUE - TITULARE

Brithmannellar

C3 - MAITHER DE COMPÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE DÉMÉRALE (mi-tampa)

inn (Elacine) an bh Br Glaciar Mr Malaine Na Sanainte Anna Hànn Mr Da Sanainte Anna Hànn Mr Da Sanainte Anna Hànn Mr

E - INATICIENS HOSINITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

In worker in which is	 Caraceteration of entry in a configuration Caraceteration of entry in the basebase politicity on electric deleteration and the electric politicity (see 1)
W IIVALII Merike	 Falls (Incomplete Media) with receptable and the real endogram (Service of Standard Residence / 15945)
ene des contentio etclat ur	 Hit wire Parameter-Stanwardsogs Bernin in Franzen Ster Franzen (Stander Hights Det)
la calcate faren.	 - Ad as placed by the - are particular to the other discovery and the initial discovery private spectra state (state out) in the other
by an can be on the	 Taby the typical for Medical Software and the system CMS - server a feet way when enfortunes we consider a longer relation CM.
le blade and	 - Phone Same Full light many as many - Server in Same Full light many End
Max Des 1010 (See 1	 Minute (2254) Minute State(
IN TARLES OF AN	 Take-Artigene angewar. Chilaman gan - service an experience generation and the set (construction).
(e AlVillein)	 Montparallel constraines - tyl takking w/1000 Schwalt Stander - Gerlie Le constat - infattion partie ML/ Moune Basha Ort
More any schale succession could a	 Maria some Maria av Deringe Septemi Hantal är Netselerin
HIN DIE STAATSTELEInder	 Winder Gynleiting (elser f. Alexinfung) Server (1) Bernill mighter (100)
le vitraiol/ total	 Standard or Planting and Alfred atom Server a more represented MARS - Control problem (problem (problem)) adjusted to encomplanted
Man free with the set	- Taxad gan on - Differ - Wear on Frances of Excession

F1-PROFESSIONS BARRIES

a period and any period of function best for the period of the second second and period of the period of the period of the second second of the second period of the period of the second se

- performance (interaction part as Manuf 2011)
 an other description in a description
 an other description in a description
 an other description in a descriptin
- poor tradicana (ber supported by accuracy or an internal) mane (particularian (b) (excert of eqs))

F2 - PROFESSEUR due UNIVERSITÉS ASSOCIÓ (mi-temps)

in mu ferraff

C REAL PROPERTY AND A REAL

FI - PROPESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'ONIVERSITÉ

TO 211M BT BT B FOR WHAT	DED-FEET
= merities =	previous rates
WAND-WEIP'S.	5.02 × 22
Mr 10044 (1222 88	Taxon Juny
m uni bie farider	Sugar and
> ES (Asno-	1011- 142X
WARPER'S AND DESCRIPTION	100,10 1000
AND DESCRIPTION OF A DE	

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

statement (in a process) three to 4445 augustale 4-4-11 - 4-11 - g (17733 Ender der ernen Serbeitige feistrent i samar BAR I Feretert madel saumate surright shared as in the same of all discovery fully at the Statistical last flavo (antatology) (0.11.5) Alaftari, elere fall anafal e a until a 89477 Vote Preparation and State Exclusion infilm deliver in multiplication BLOOP Have Goals man / Lundow enterestant to by a service of the er hurte of the government Buddak) record the macaligits for the pr a statistic behavior a literation of the state of the sta awile a s-trigg-Yanniay-toort galantist th PORTAL PROPERTY AND A STATE OF BERT It's REFERRED IN A SECOND SHORE AND A DESCRIPTION OF A DE the restory is a school of the disk of \$2.20.20.20 trainer farme Plants and thitte involve-title for the level i in local a titley have a define if a prost of produced a substant 127(# 88 h. 604/200 plates//00 10⁵ Could deverte Charge works (Call In will will a work a few story at / us as a recontrol (1000) with Michigan employment (1000) entroped control (Benergel) P.M.P. Building of the Characteristic Station 7 (0), 64 137 burg all immette billigene Carton i Bratolise bill 104.000 10 Transmission of Constant Avenue (1988) Development and a set fair the fight still Repairweet lastrany tentraryle antipip statute (e) case an av-Hard Collection Lassing in minimum (2.4) / (0.4) and ririte fan ifran beritten 142 Given in mate merer entire age/) to 2005 117 Ferrit an (Arrison / 1973) 14 tattripation of the annual sock \$ 1.17 mill. No. 196422. No. of the Street of State (State (Stat HELE Count Common degree FUELCELLY Belit Mar filler er shere) fritte fe street their thick whether the Maile Earles contrartis cardinal (11 July) AND PROFESSION PROFESSION IN A BOARD PLACE P BARS metter (Accessive) / MAR 15 session print print games and filler se and a production of the second states of the second A STOL AND ADDRESS OF BUTTER WATCHING THE LAST adments again de aglotteter BINT - artist diferen identifitter te

PERMISSION OF STREET 1000 hann (100 marks) (100 m unity country for boards or manufacture (set) (and an and with one mark with the grant (Markan and the section (the stary of the se 100001919 0 0 (De + 0 p.) (D' P1'9 Marin Inertial Stationers at the state Petilol Chain Superflete tell (61 and parts valages have the standard and run th Detail our calcheringen700000 Maxiah karing belder was and / Art mus Constructs in the desiderty Prost, says analysis Satching a charge operating from the MISSINGHAM WEREHITZELLED DESCRIPTION OF THE PROPERTY OF THE PARTY Demological Desire Age - American Statement PERIOR least Sectorizing all of La au-Holistok Europe And he Kanderogia' (Kulow De Manage and pressing with real and part of the 11 111 Land David provide and California. And a scalar rande by reaching a tragget follow da AND DESCRIPTION OF A PARTY OF A P what's Mersel (Decisinfra hale) of a musi-NATIONAL PROVIDENTIAL AND INCOME. side of logs to build or see al/ in an av-Rittel & auffina ith p -think patitited th harmonic that the lot of a second second second utation in the state of a low of umities from the spring movested (new groups of v)/of state A CAUSE STATEMENT AND ADDRESS OF A LEVEL OF THE POST OF THE SECOND SECOND 0(+12)((1+i+1))+k((1+p+1))(17)*(WY THE ALL DESIGNATION OF A DESIGN OF A DE (Catory III (eventsed with Catolica) 101 6-101 (01), T.M.O 11176-8 (Series)/103571 the part of the second description of the Multiple cardet for indextra here yet if 22,00,00 WERE A STREET IN COMPANY AND A CONTRACTOR trankt in a 22.4 dis addition to WHEN A DEVICE WHEN WERE DARK THE MODEL TO THE PARTY. echten inter-sterle inverse in service ginal (inclusion) ab 1973 % = \$\$4.4.6.6 - %. \$4.6.9 = \$4.7 (\$7.18.18 WHIRE VESSEL TRANSPORT is driven interpretend a radiation sh IL MARE Devid Statement account white Without the set passage of the set

Chinese and the address of

PROVIDE A REPORT OF A DECEMBER OF STREPS AND A DECEMBER OF STREET, AND A DECEMBER OF A

- INSERTION OF ADDITIONS OF STRANDARD PRODUCT Heis / Annual Hoge Back AMP 1. Historica Theorem 1984 APP APP - Chine and an anguarters in the Linear Sciences

 - на "Арака Кайдарана на продекски селото слатите на консультата на селото таката. На "Курнана Аракарана" на селото кака селото селото статите на консультата се на селото се се селото се селото
 - effehnt de be debartement al. mei Bermerich B. Wald benaring Ladies 16. millionabilitier.

Highligh Things 2, the Specify of Secondary (19) (2010) 117-12 Part - Level Conference in Second Transfer (2010) 117-127 (2010) 117-127 THEN-THEN BOD OF THE PROOF OF THE R. TO BE THE R. FORTH THE TRADE OF OF MICH. DOI: 10.1001/10.0001/0.0001/0.000 LEAR Liens de Verlagk perfectiges et la la Service environment, à la confinction de Service (New Gerfferender service) et la biotrique de EEE stelltementer Persperse Jang- Plane in real-painters - #1978 - Chill Person and adde - 18 1 Science 2025 IR-last the style in a - halo provide and a control of a second place provide state of the second provide state of the second of the

Aven wells and us all the wary's be

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTIÉQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET OD DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DO SERVICE COMMUNIDE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOORG

Noosiour Clivlet DVF, Conservatour

LA FACIA TÉ A ARRITÉ QUE LES CRIMINS ÉMISES DANS LES DESERTATIONS (DI MUNICIPALITAS) DOWENT STREEDINGENESS COMME PROPARE AL FURS AUTOURS AT DU'ELLE N'ENTEND NELES APPROXVER, NI CEE IMPROUVER



SERMENT D'HIPPOCRATE

(version historique)

En présence des maîtres de cette écolo, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'âtre 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'exigeral jamais un salaire audessus de mon travail.

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

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

Respectueuse et reconnaissante 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 restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur NAMER,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour le soutien inestimable que vous m'avez apporté tout au long de ce travail, ainsi que pendant toute la période de mon internat. Votre encadrement, votre expertise et votre mentorat ont été des éléments essentiels de mon parcours académique et professionnel.

Votre impact sur ma formation et mon développement en tant que médecin nucléaire est inestimable, et je suis honorée d'avoir eu l'opportunité de travailler à vos côtés. Je suis profondément reconnaissante et j'espère pouvoir continuer à bénéficier de vos précieux conseils à l'avenir.

A Monsieur le Professeur NOEL,

Vous m'avez accueillie au sein de votre service de radiothérapie, où j'ai eu l'opportunité d'acquérir des connaissances inestimables dans les domaines de la radiothérapie et de la neurooncologie. Je suis honorée de vous compter parmi les membres du jury de ma thèse.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre implication, votre dévouement à l'enseignement, et vos conseils avisés qui m'ont souvent aidés à surmonter les difficultés rencontrées au cours de mon parcours. Je suis sincèrement admirative de votre passion pour la médecine et de votre engagement indéfectible auprès de vos patients.

Votre influence positive a grandement contribué à mon parcours académique et professionnel, et je vous en suis reconnaissante.

A Monsieur le Professeur PROUST,

Aujourd'hui, vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je vous en remercie. Votre renom vous précède, et c'est un immense privilège de pouvoir compter sur votre présence en ce jour crucial de ma carrière. Votre expertise et votre soutien sont d'une valeur inestimable pour moi.

A Madame le DOCTEUR BUND,

Caroline, en tant que directrice de thèse, je tiens à t'exprimer ma sincère gratitude pour avoir consacré ton temps précieux aux conseils et à l'orientation tout au long de ce travail. Ta formation et tes conseils techniques ont été d'une importance capitale pour la rédaction de ce travail scientifique. Ta contribution a été inestimable, et je t'en suis profondément reconnaissante. J'espère sincèrement que nous pourrons continuer notre collaboration à l'avenir.

Merci infiniment pour ta générosité, ton soutien et ton engagement à faire de moi un professionnel compétent. Ton influence positive continuera à avoir un impact durable sur ma carrière.

A Monsieur le Docteur TODESCHI,

Je tiens à exprimer ma gratitude pour votre participation au jury de ma thèse. Votre dynamisme et votre passion sont véritablement remarquables, et c'est un honneur de vous compter parmi nous.

A Monsieur le Docteur BALOGLU,

Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour votre précieuse contribution scientifique à mon travail. J'espère sincèrement que nous pourrons poursuivre notre collaboration à l'avenir. Merci encore pour tout ce que vous m'avez appris en neuroradiologie.

A Madame le Docteur KASEB

Je tiens à te remercier infiniment pour ta participation et la relecture des dossiers pour ma thèse. Je me réjouis de savoir que nous allons encore travailler ensemble en novembre.

A Monsieur le Professeur IMPERIALE,

Je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements pour avoir partagé avec moi votre passion pour l'imagerie fonctionnelle, qui représente une base fondamentale de notre spécialité. Votre dévouement à l'enseignement et votre expertise ont été une source d'inspiration inestimable pour moi. Grâce à votre mentorat, j'ai acquis une compréhension plus profonde et une appréciation accrue de ce domaine passionnant.

A Monsieur le Docteur BANI,

Jacob, je te suis infiniment reconnaissante pour ton soutien et ta présence lors de moments difficiles. Tu as grandement contribué à ma formation en médecine nucléaire, et j'espère ne pas te décevoir.

Aux Docteurs

HUBELE, BLONDET, SOMME, OUVRARD, SCHNEEGANS et BOURAHLA

Vous avez été disponibles pour me prodiguer des conseils et m'aider à avancer tout au long de ma formation, et je vous en remercie.

A mes chefs d'oncologie et d'hématologie, aux Docteurs LEDOUX, LE ROY et TRENSZ

Je vous remercie pour votre soutien indéfectible lors des moments difficiles pendant les gardes et le stage en oncologie.

A mes co-internes,

A toute l'équipe du service de médecine nucléaire de l'ICANS et de NHC.

J'adresse un immense merci à ma famille. Merci à ma grand-mère. Je suis sûre qu'elle serait très fière de moi.

Merci à Thierry pour son soutien depuis de nombreuses années sans lequel rien ne serait possible.

Table des matières

Index des figures	
Index des tableaux	
Abréviations	21
1 Introduction	23
1.1 Définition générale	
1.2 Épidémiologie	23
1.2.1 Épidémiologie et facteurs de risques selon le primitif	
1.2.1.1 Cancer bronchique	
1.2.1.2 Tumeur primitive d'origine mammaire	
1.2.1.3 Les autres tumeurs primitives responsables de MC	
1.3 Clinique	
1.4 Imagerie des métastases cérébrales	
1.4.1 L'IRM	
1.4.1.1 Séquences morphologiques	
1.4.1.2 Séquences fonctionnelles d'IRM cérébrale	27
1.4.2 L'aspect radiologique des métastases cérébrales	27
1.4.3 Tomographie Par Émission de Positon (TEP)	
1.4.3.1 TEP au ¹⁸ F-2-fluoro-2désoxy-D-glucose	
1.4.3.2 TEP aux analogues des acides aminés	
1.4.4 Diagnostic de certitude	
1.5 Prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales	
1.5.1 Radiothérapie	
1.5.1.1 RTET	
1.5.1.2 RTS	
1.5.1.3 Planification	
1.5.2 La chirurgie	
1.5.3 Traitement systémique	
1.6 Suivi	
1.6.1 Complications post-thérapeutiques	
1.6.1.1 Radionécrose	
1.6.1.2 Progression tumorale post-radiothérapie	
1.6.2 Évaluation radiologique	
1.6.3 Aspect iconographique de la radionécrose et de la progression tu	morale33
1.6.3.1 Radionécrose	

	1.6.4	4	Performance de l'IRM cérébrale dans l'évaluation des métastases cérébrales	36
	1.6.:	5	TEP/TDM au 18F-FDG dans l'évaluation de la MC	37
	1.6.	6	Recalage des images d'IRM avec les images de TEP/TDM	37
2	2 M	atérie	els et Méthodes	38
	2.1	Obj	ectifs	38
	2.2	Pop	ulation étudiée	38
	2.3	TEP	P-IRM	39
	2.3.	1	Caractéristiques de la TEP-IRM	39
	2.4	Prot	cocole d'acquisition	39
	2.5	Inte	rprétation	40
	2.5.	1	TEP	41
	2.	.5.1.1	Analyse semi-quantitative en TEP :	41
	2.5.2	2	IRM	42
	2.6	Étab	blissement d'un gold standard diagnostic pour l'évaluation statistique des performan	ces
	diagno	stiqu	es	43
	2.7	Ana	lyse statistique	43
3	Rési	ultats		44
	3.1	Pop	ulation	44
	3.1.	1	TEP	45
	3. ra	.1.1.1 adion	Performance de la TEP dans le diagnostic différentiel de récidive <i>versus</i> écrose	45
	3.	.1.1.2	Concordance d'interprétation entre médecins nucléaires	46
	3.	.1.1.3	Analyse semi-quantitative	47
	3.1.2	2	IRM	49
	3.	.1.2.1	Performance de l'IRM dans le diagnostic différentiel de récidive <i>versus</i> radionéc 49	rose
	3.1.	3	TEP-IRM	51
4	Disc	cussic	on	52
	4.1	Pop	ulation	52
	4.1. radi	1 onéci	Performance diagnostique de la TEP dans le diagnostic différentiel de récidive <i>vers</i> cose du FDG	us 53
	4.1.2 radi	2 onéci	Performance diagnostique de l'IRM dans le diagnostic différentiel de récidive versu	<i>us</i> 54
	4.1.	3	Apport de la TEP-IRM dans le diagnostic de récidives versus radionécrose	56
5	Con	clusi	on	57
B	ibliogra	nphie		59

Figure 1 : Prise de contraste nodulaire apres injection de gadolinium au sein de metastases	
cerebrales : mesencephalique (A) et frontale et parietale gauches (B) (coupes axiales 7	Г1).
	28
Figure 2 : Metabolisme du ¹⁸ F-FDG et du glucose.	29
Figure 3 : Criteres RANO-BM2015.	35
Figure 4 : Protocole d'acquisition TEP-IRM au ¹⁸ F-FDG dans le cadre de l'evaluation de	
metastases cerebrales.	40
Figure 5 : Delimitation d'une VOI tumorale et d'une VOI frontale corticale de reference su	ır
les images axiales des acquisitions TEP a 30 minutes (A), a 4 heures (B) et l'IRM 3D	T1
(sans injection).	41
Figure 6 : Mesure de la perfusion d'une lesion frontale droite, prenant le PDC, avec rCBV	=
0,7, absence de neoangiogenese.	42
Figure 7 : Evaluation TEP pour le diagnostic differentiel de recidive versus radionecrose.	46
Figure 8 : Distribution des valeurs SUV et nSUV entre metastases en recidive (en rouge) et	t
radionecrose (en noir) montrant des differences significatives entre les 2 groupes.	47
Figure 9 : Distribution des valeurs IR et nIR entre metastases en recidive (en rouge) et	
radionecrose (en noir) montrant des differences significatives entre les 2 groupes.	47
Figure 10 : Comparaison de la significativite de differentes methodes de quantification en	
TEP.	48
Figure11 :Detection d'une nouvelle lesion en IRM non detectable en TEP. coupes axiales	:
IRM FLAIR (A), IRM T2 (B), TEP ¹⁸ F-FDG 30 min (C), IRM T1 (D),IRM T1 PDC ((E),
TEP ¹⁸ F-FDG 4h (F).	49
Figure 12: Evaluation IRM pour le diagnostic differentiel de recidive versus radionecrose,	
coupes axiales T1 (A et E), T2 FLAIR (B et F), T2 (C et G), T1 avec gadolinium (D e	t
Н).	51

Index des tableaux

Tableau 1 : Caracteristiques de la population etudiée	44
Tableau 2 : Nombres de lesions evaluées par regions	44
Tableau 3 : Origine des metastases cerebrales.	44
Tableau 4 : Parametres calcules pour les SUV et nSUV a 30min et 4h, ainsi que les IR et n	IR.
	48
Tableau 5 : Sensibilites, specificites, valeurs predictives positives, valeurs predictives	
negatives et exactitudes de l'IRM comparativement a la TEP.	50
Tableau 6 : Sensibilites, specificites, valeurs predictives positives, valeurs predictives	
negatives et exactitudes, exactitudes de la TEP, de l'IRM et de la TEP-IRM.	52

Abréviations

ADC : Apparent diffusion coefficient (coefficient de diffusion apparente, séquence d'IRM)

ANOCEF : Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française

ASL : Arterial Spin Labeling

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BTV : Biological Tumoral Volume (volume tumoral biologique)

DOPA : DihydrOxyPhénylAlanine

EANM Enseignement Europeen de Médecine Nucléaire

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

¹⁸F-FDG : ¹⁸ Fluoro-Désoxy-Glucose

¹⁸F-FDOPA : 6Fluoro-(¹⁸F)-L-Dopamine

¹⁸F-FET :¹⁸F-Fluoro-ethyl-L-thyrosine

FLAIR: FLuid Attenuation Inversion Recovery

GBM : Glioblastome

HTIC : HyperTension IntraCrânienne

IK : Index de Karnofsky

IRM : imagerie par résonance magnétique

PDC : Produit De Contraste

RANO-BM : *Response Assessement in Neuro-Oncology - Brain Metastasis* (évaluation de la réponse de métastases cérébrales en neuro-oncologie)

RN: RadioNécrose

RT: RadioThérapie

RTS : RadioThérapie en Conditions Stéréotaxiques

RTET : RadioThérapie Encéphale en Totalité

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

SNC : Système Nerveux Central

- TDM : Tomodensitométrie
- TEM : Transformation Epithélio-Mésenchymateuse
- TEP : Tomographie par Emission de Positons
- VEGF : Vascular Epithelial Growing Factor
- VPN : Valeur Predictive Négative
- *VPP : Valeur Predictive Positive*
- SWAN : *Star Weighted ANgiography* (séquence de susceptibilité magnétique)
- SWI : Susceptibility Weighted Imaging

1 Introduction

1.1 Définition générale

Les métastases cérébrales sont des lésions malignes du parenchyme cérébral secondaires à une néoplasie extra cérébrale. Leur apparition nécessite la migration de cellules malignes à partir de la néoplasie primitive vers le système nerveux central.

Selon la chronologie de découverte, les métastases cérébrales sont classées en deux catégories :

- Les métastases synchrones : qui sont découvertes au diagnostic de la maladie initiale.
- Les métastases métachrones : qui apparaissent durant l'évolution de la maladie. (1)

1.2 Épidémiologie

L'incidence des métastases cérébrales est en augmentation selon le communiqué de la société américaine d'oncologie publié en 2021. L'accroissement de la survie globale des patients en oncologie explique en grande partie l'augmentation de la fréquence des métastases cérébrales (2). Néanmoins l'incidence exacte reste sous-estimée en raison du caractère asymptomatique de certaines d'entre-elles.

Les métastases cérébrales sont la cause la plus fréquente de tumeurs intracrâniennes, dix fois plus fréquentes que les tumeurs primitives du système nerveux central. Approximativement 10% de diagnostic de cancer correspond aux métastases cérébrales (3). Les résultats d'autopsies et des études cliniques estiment l'incidence des métastases cérébrales entre 10 et 30% chez les patients adultes atteints de tumeurs malignes tout primitif confondu (4). Entre 10 et 40% des patients atteints de tumeurs extra cérébrales développeront des métastases cérébrales durant l'évolution de leur maladie (5).

L'atteinte métastatique cérébrale est responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes. L'apparition de métastases cérébrales annonce une réduction considérable de survie globale, quelle que soit l'origine de la néoplasie initiale. La survie à un an des patients atteints de métastases cérébrales est inférieure à 20% (6).

Le risque de développement de métastases cérébrales est variable selon l'origine de la néoplasie primitive.

1.2.1 Épidémiologie et facteurs de risques selon le primitif

1.2.1.1 Cancer broncho-pulmonaire

Le cancer bronchique, tout type confondu, est la tumeur primitive la plus fréquemment associée aux lésions cérébrales secondaires et représente 50% des métastases cérébrales. Dans 50% des cas le cancer pulmonaire conduit à des métastases cérébrales. Cette incidence élevée de l'atteinte cérébrale semble être liée à l'augmentation de la durée de vie des patients et à l'amélioration de la performance et de la fréquence de réalisation des imageries cérébrales (7).

Les facteurs de haut risque d'apparition de métastases cérébrales en cas de néoplasie pulmonaire sont l'âge inférieur à 60 ans, le type non épidermoïde de la tumeur, la taille de la lésion primitive supérieure à 30 mm, le stade avancé de la maladie et la présence de ganglions lymphatiques médiastinaux de plus de 2 cm. L'adénocarcinome non à petites cellules serait également un facteur de mauvais pronostic, associé au développement plus fréquent de métastases cérébrales. En présence de 5 facteurs de risques la prévalence de métastases cérébrales est de 22%.

Concernant le profil moléculaire, aucune relation directe entre l'expression de PD-1, LKB1, KRAS, EGFR, le réarrangement ALK et le risque de développer des métastases cérébrales n'a été montrée à l'heure actuelle (8).

1.2.1.2 Cancer du sein

Le cancer du sein est le 2^e cancer le plus fréquemment à l'origine de métastases cérébrales. L'incidence de ces métastases est d'environ 24%, mais des études *post-mortem* ont rapporté une incidence allant jusqu'à 30%. L'âge moyen au diagnostic de métastases cérébrales de cancer du sein se situe généralement entre 48,8 et 50,3 ans.

Les localisations les plus fréquemment décrites sont les lobes frontaux et le cervelet (9). L'absence d'expression de récepteurs hormonaux, l'expression de HER2, le haut grade tumoral et la présence de métastases pulmonaires représentent les facteurs de risque de développement des métastases cérébrales (10).

Zhang *et al.* (11) ont étudié l'implication de certains gènes et le rôle de prédisposition génétique dans le développement de métastases cérébrales. Il a été identifié l'effet de nombreux gènes probablement pourvoyeurs de métastases cérébrales comme COL14A1, COL5A1, COL6A3, impliqués dans la formation de collagène et participant aux processus cataboliques du collagène et à l'adhésion cellulaire. La surexpression de ces gènes est associée à une survie faible en cas de métastases cérébrales et à la présence de HER2 (11).

1.2.1.3 Autres tumeurs primitives responsables de métastases cérébrales

Le mélanome représente le troisième cancer le plus fréquemment associé aux métastases cérébrales, avec une incidence estimée entre 5 et 10%. Les marqueurs moléculaires prédictifs du risque de développer des métastases cérébrales à partir du mélanome sont encore en cours d'étude. Il a été noté que l'expression de l'ARNm PROM2a est associée à un risque accru de métastases cérébrales. De plus, la présence de métastases pulmonaires liées au mélanome semble augmenter le risque de métastases cérébrales (12,13).

Dans de rares cas, le cancer de la prostate peut également être à l'origine de métastases cérébrales. Une étude menée par W. Miyint et *al.* (14) a montré une forte association entre les métastases cérébrales et viscérales. Ainsi, l'atteinte secondaire viscérale semble augmenter le risque de métastases cérébrales chez les patients atteints de cancer de la prostate.

La prévalence de métastases cérébrales en lien avec le cancer de l'ovaire est en augmentation. La méta-analyse Shabnam de Pakneshan *et al.* (15) a montré qu'il s'agissait souvent de formes multi métastatiques cérébrales.

Dans 2 à 14% des cas de métastases cérébrales, il reste impossible de déterminer précisément l'origine tumorale de la maladie. Dans la plupart des cas, les adénocarcinomes de primitif inconnu ont une origine pulmonaire, mais même après autopsie, l'origine peut demeurer indéterminée (16).

1.3 Clinique

Les manifestations cliniques des métastases cérébrales sont étroitement liées à leur localisation. Il n'existe pas de signe clinique spécifique de métastases cérébrales, ce qui rend leur diagnostic parfois complexe. Les manifestations les plus courantes sont :

- Une crise d'épilepsie ;
- Un syndrome d'hypertension intracrânienne : à l'origine de céphalées, de nausées, de vomissements ou d'une altération de la conscience ;
- Un déficit sensitivo-moteur focal ;
- Des troubles comportementaux et/ou psychiatriques : les métastases cérébrales peuvent affecter les fonctions supérieures du cerveau, provoquant des changements dans le comportement, la cognition et les fonctions émotionnelles. Les symptômes peuvent

inclure des troubles de la personnalité, de la motivation et du comportement social, ainsi que des problèmes de langage (5)(17).

Il est intéressant de noter que les métastases cérébrales se développent le plus fréquemment à l'étage supratentoriel du cerveau, avec une localisation particulièrement fréquente dans les lobes frontaux, touchant environ 45% des cas (18).

1.4 Imagerie des métastases cérébrales

L'IRM cérébrale est considérée comme le *gold standard* dans le diagnostic des métastases cérébrales. La TDM est réalisée seulement en cas de contre-indication à l'IRM ou en cas d'impossibilité d'obtenir une IRM cérébrale dans les délais souhaités. Dans le cas de cancer broncho-pulmonaire opérable le bilan d'extension initiale comprend la réalisation de l'IRM cérébrale de manière systématique. (19)

1.4.1 L'IRM

1.4.1.1 Séquences morphologiques

Les séquences indispensables pour évaluer les métastases cérébrales sont : 3D T1 EG (écho de gradient), 3D T2/FLAIR (*FLuid-Attenuated Inversion Recovery*), 2D axiales DTI 8 directions (*Diffusion Tensor Imaging*) et 3D T1 SE (écho de spin) avec injection de gadolinium.

Contraste T1

La séquence T1 est une pondération appelée anatomique. L'acquisition de cette séquence est réalisée avec la suppression de graisse. La séquence T1 peut être réalisée avec des paramètres d'acquisition en écho de spin ou en écho de gradient. L'écho de gradient met en évidence des vaisseaux de gros calibre et donne un contraste anatomique de très bonne qualité. Par contre, la pondération écho de spin est nécessaire pour explorer la microcirculation et est utilisée après injection de gadolinium. Ceci permet d'évalue la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et la microcirculation des vaisseaux tumoraux.

Contraste T2

Les séquences T2 et FLAIR sont les plus utilisées dans l'évaluation de l'œdème périlésionnel.

Contraste T2*

Les séquences T2* sont basées sur la susceptibilité magnétique et permettent de rechercher un saignement ou des dépôts d'hémosidérine.

Diffusion et ADC

Les séquences de diffusion sont entièrement basées sur les mouvements des molécules hydriques dans le compartiment extracellulaire. Cette séquence montre la cellularité de la lésion cérébrale en interprétation conjuguée avec les mesures d'ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*).

1.4.1.2 Séquences fonctionnelles d'IRM cérébrale

Les séquences fonctionnelles sont utiles pour mettre en évidence la présence d'une néo angiogenèse, mais ne sont pas systématiquement réalisées dans le cadre du bilan d'extension ou de réévaluation de métastases cérébrales.

Perfusion

La perfusion nécessite l'injection du gadolinium et permet d'obtenir une cartographie du volume sanguin cérébral (VSC) estimé. L'objectif est de déterminer la présence de néovascularisation en utilisant le rapport du VSC de la région d'intérêt pathologique sur une zone non pathologique. Ce paramètre est souvent présent en cas de récidive tumorale locale.

ASL (Arterial Spin Labeling)

Cette séquence permet d'obtenir une cartographie de la perfusion cérébrale sans injection de produit de contraste. Elle utilise le marquage par excitation radiofréquence des spins du sang artériel sur les vaisseaux du cou et les détecte au niveau cérébral quelque instant après (20).

1.4.2 L'aspect radiologique des métastases cérébrales

Les métastases cérébrales peuvent avoir des caractéristiques iconographiques variées en fonction du primitif. Le plus souvent elles sont localisées à la jonction de la substance grise et de la substance blanche et le plus souvent bien délimitées (2). Dans la moitié des cas, elles sont multiples. La plupart de lésions sont situées au niveau des hémisphères cérébraux.

Les métastases cérébrales sont classiquement en hypersignal en T2 et en hyposignal en T1, l'injection de produit de contraste met en évidence une prise de contraste annulaire ou nodulaire (figure1).



Figure 1 : Prise de contraste nodulaire après injection de gadolinium au sein de métastases cérébrales : mésencéphalique (A) et frontale et pariétale gauches (B) (coupes axiales T1).

Les lésions secondaires du mélanome peuvent se présenter en hyposignal en T2 et hypersignal spontané en T1, en lien avec la présence de mélanine. Les cancers du rein, de la thyroïde, le choriocarcinome, le mélanome ou le rétinoblastome sont souvent à l'origine de métastases avec une composante hémorragique qui se présente en hypersignal spontané en T1 et en hyposignal sur les séquences de susceptibilité magnétique (T2*).

La présence de composant nécrotique central au sein de métastases cérébrales est très fréquente. La nécrose tissulaire se présente en hyposignal T1 et en hypersignal en T2/FLAIR. La nécrose tumorale survient classiquement quand le diamètre de la lésion dépasse 10 mm (21).

Très souvent des lésions cérébrales secondaires induisent un effet de masse sur le parenchyme cérébral et sont responsables d'un œdème péri-lésionnel qui se présente en une plage en hypersignal sur les séquences T2/FLAIR.

Sur les séquences de diffusion, les lésions nodulaires apparaissent en restriction de la diffusion c'est-à-dire en hyposignal en ADC en lien avec la cellularité augmentée. Mais les métastases plutôt nécrotiques en augmentation de la diffusion donc en hypersignal ADC (22).

1.4.3 Tomographie Par Émission de Positon (TEP)

La TEP apporte une information métabolique. Elle permet une évaluation qualitative et semiquantitative de la distribution du radiotraceur au sein des tissus. Le fonctionnement de la TEP est basé sur l'émission de rayonnement β +. Les positons émis vont s'annihiler avec un électron pour donner 2 photons g qui possèdent une énergie de 511 KeV. Les photons g sont détectés par de nombreux détecteurs intégrés et disposés en anneau (23).

1.4.3.1 TEP au ¹⁸F-2-fluoro-2désoxy-D-glucose

Le ¹⁸F-FDG (¹⁸F-2-fluoro-2désoxy-D-glucose) est le radiotraceur le plus largement utilisé et validé en cancérologie. La demi-vie de 109 minutes du ¹⁸F-FDG permet une utilisation aisée de ce radiotraceur en routine clinique.

Après injection intraveineuse, le ¹⁸F-FDG est internalisé (*via* les protéines GLUT1 dans le cas de cellules malignes) de façon identique au glucose. Dans la cellule le ¹⁸F-FDG est phosphorylé par l'hexokinase et se transforme en ¹⁸F-fluorodésoxyglucose-6-phosphate. Cette forme de la molécule n'a pas la capacité à quitter l'espace intracellulaire et reste piégée dans la cellule dans laquelle elle s'accumule et sera détectable en TEP (24). Le ¹⁸F-FDG reflète ainsi le métabolisme cellulaire du glucose, classiquement augmenté dans les cellules malignes (Figure 2).



Figure 2 : Métabolisme du ¹⁸F-FDG et du glucose d'après Rahman et *al.*(25).

1.4.3.2 TEP aux analogues des acides aminés

La fixation physiologique relativement faible à l'étage cérébral de ces radiotraceurs leur confère un potentiel non négligeable dans l'évaluation des métastases cérébrales.

La ¹⁸F-DOPA, très utilisée en France, est incorporée dans la cellule par les transporteurs d'acides aminés LAT, qui sont surexprimées par les cellules tumorales, et sa captation est indépendante de la perméabilité de la BHE.

1.4.4 Diagnostic de certitude

L'examen anatomo-pathologique est la référence pour le diagnostic de certitude. L'analyse est réalisée soit sur un échantillon de biopsie cérébrale soit sur la pièce d'exérèse chirurgicale de la tumeur. Aujourd'hui, l'utilisation de la neuronavigation permet de mieux cibler les biopsies. Cette méthode est basée sur la superposition de données neuroanatomiques avec l'imagerie cérébrale (26).

1.5 Prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales

Il existe plusieurs options thérapeutiques disponibles pour le traitement des métastases cérébrales : l'exérèse chirurgicale, la radiothérapie cérébrale en totalité (RTET), la radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RTS) et les thérapies systémiques. Souvent les différentes modalités de traitement peuvent être associées entre elles. L'association de différents modalités thérapeutiques dépend de la maladie primitive et de la localisation des métastases cérébrales.

1.5.1 Radiothérapie

1.5.1.1 RTET

La RTET est considérée comme une méthode puissante de contrôle de la maladie intracrânienne. Le groupe de RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) et l'ANOCEF (*Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française*) ont défini les protocoles de RTET en fonction de l'état général de patients et de leur espérance de vie (27).

1.5.1.2 RTS

La méthode stéréotaxique est considérée comme une thérapie ciblée, car elle agit sur les cellules métastatiques avec une précision millimétrique et permet de délivrer une dose de rayons X plus importante et plus concentrée qu'en cas d'irradiation encéphalique en totalité. Mais la dose apportée aux tissus pathologique se dépose également dans l'environnement tissulaire immédiat et peut induire la nécrose des tissus de la loge thérapeutique.

La thérapie en conditions stéréotaxiques permet une meilleure préservation des capacités cognitives et une meilleure qualité de vie en comparaison avec la méthode RTET. (28)

1.5.1.3 Planification

La planification est une étape primordiale avant l'administration de rayon X. Cette étape comprend la réalisation d'une TDM et d'une IRM cérébrales dosimétriques idéalement dans la semaine qui précède la date de la première séance de traitement. L'IRM permet une meilleure délinéation des organes à risque et des volumes tumoraux avec une résolution spatiale plus importante que la TDM. Les volumes tumoraux sont délinéés lors de la planification :

- GTV (*Gross Tumor Volume*) est le volume tumoral macroscopique déterminé selon les données de l'imagerie diagnostique ;

- CTV (*Clinical Target Volume*) comprend le volume du GTV avec une marge dans laquelle la probabilité tumorale est importante (29) ;

- PTV (*Planning Target Volume*) est le volume cible prévisionnel issu de calcul dosimétrique permettant une couverture adéquate du volume anatomo-clinique en tenant compte des variations possibles (30).

1.5.2 La chirurgie

La chirurgie est une option thérapeutique visant à réduire la taille de la tumeur et à atténuer l'inflammation du tissu cérébral environnant. Elle est le plus souvent associée à d'autres modalités de traitement, en particulier à la radiothérapie.

La résection chirurgicale complète est souvent préconisée pour les métastases cérébrales uniques, selon le risque fonctionnel, en évitant classiquement les noyaux gris centraux et le tronc cérébral.

Dans le cas de métastases multiples, la chirurgie peut être envisagée si le nombre de lésions est limité, généralement inférieur ou égal à trois. La décision de recourir à la chirurgie est prise au cas par cas, en tenant compte notamment de l'état général du patient, de la localisation et du nombre des lésions (31).

1.5.3 Traitement systémique

La thérapie ciblée est de plus en plus fréquemment utilisée dans les cancers métastasiques, permettant une augmentation de la survie globale et un contrôle de la maladie extra-cérébrale. Elle permet dans certain type de néoplasie le contrôle de l'atteinte cérébrale également. Les traitements ciblés comme inhibiteurs de BRAF, les anti EGFR, anti VEGF et les modulateurs de *check-points* peuvent permettre une amélioration de la radiosensibilité des métastases cérébrales.

1.6 Suivi

Les patients traités par radiothérapie dans le cadre de l'atteinte cérébrale secondaire bénéficient d'un suivi régulier dans les services de radiothérapie et d'oncologie médical. Le suivi est basé sur l'examen clinique et la réalisation d'une imagerie cérébrale, notamment l'IRM, tous les trois à six mois.

1.6.1 Complications post-thérapeutiques

Les avancées thérapeutiques des dernières années augmentent considérablement la survie de patients. Les nouvelles techniques de radiothérapie permettent la répétition de traitement ionisant lors de récidives. L'amélioration de la survie et la répétition des traitements sont toutefois liées à une augmentation des effets indésirables.

1.6.1.1 Radionécrose

La radionécrose est une complication de la radiothérapie. Elle est expliquée par l'effet des rayonnements ionisants sur le parenchyme cérébral et les modifications de la perméabilité de la BHE.

Rapidement, après la délivrance de rayon X la perméabilité capillaire de la loge thérapeutique augmente. La perméabilité de la BHE est également modifiée. La libération accrue des médiateurs de l'inflammation qui sont pourvoyeurs des lésions des cellules gliales participent à l'apparition de l'œdème vasogénique. Par la suite, les tissus irradiés subissent des modifications dues à l'activation du processus d'hyalinisation, de développement de thrombus endoluminaux induisant un épaississement de la paroi vasculaire et une apparition d'infarctus et de nécrose tissulaire. Les remaniements architecturaux vasculaires sont responsables de l'apparition de télangiectasies au sein de parenchyme cérébral traité. À la phase séquellaire, en dehors de la gliose et de l'atrophie parenchymateuse, il peut apparaitre des kystes et des calcifications.

Au contact des foyers nécrotiques il existe des plages de démyélinisation à cause de la raréfaction et la perte des oligodendrocytes. Elles sont préférentiellement situées au sein de la substance blanche et dans la couche laminaire sous-corticale, sans atteinte du cortex superficiel. La substance blanche profonde est vascularisée par des vaisseaux issus des artères médullaires longues sans artères collatérales. Cette caractéristique anatomique est la raison de

développement de processus de radionécrose préférentiellement au sein de la substance blanche profonde.

La radionécrose survient entre 6 et 9 mois après l'irradiation Selon l'étude rétrospective réalisée dans notre établissement par Kuntz et *al.* (32), le délai d'apparition de radionécrose était en moyenne de 8,7 mois. Il existe cependant des cas de radionécrose tardive survenant des années après le traitement.

L'incidence de la radionécrose reste sous-estimée. Car le plus souvent l'apparition de radionécrose ne s'accompagne pas d'un tableau clinique bruyant. Elle est estimée à 23% dans la population ayant reçu le traitement par rayon X dans le cadre de métastases cérébrales (32).

Le risque de développer une radionécrose augmente considérablement en cas de maladie multi métastatique, de métastases profondes, de métastases au contact proche des organes à risques. Un nombre élevé de séances est également associé à un surrisque de développer une radionécrose. Les facteurs comme une dose totale dépassant à 60 Gy, l'administration de fractions avec une dose supérieure à 2 Gy, un volume irradié important et la présence de facteurs de risque cardio-vasculaire augmentent également le risque d'apparition de radionécrose(33).

Le traitement systémique par Cisplatine, Carboplatine, Doxorubicine, Metotrexate et Témozolomide augmente le risque d'apparition de radionécrose (34) (35). Les inhibiteurs de BRAF comme le Dabrafenib et le Vemurafenib accroissent le risque de radionécrose et d'hémorragie intra-tumorale en cas d'association avec la RT (36).

1.6.1.2 Progression tumorale post-radiothérapie

La progression tumorale locale est fortement variable en fonction de maladie initiale. Elle dépend du contrôle et de la nature de la maladie primitive.

1.6.2 Évaluation radiologique

L'IRM cérébrale de réévaluation post thérapeutique est réalisée 6 à 12 semaines après le traitement. Puis un suivi est mis en place tous les 3 à 6 mois.

1.6.3 Aspect iconographique de la radionécrose et de la progression tumorale

1.6.3.1 Radionécrose

Sur les séquences conventionnelles d'IRM la radionécrose a un aspect non spécifique et se présente comme une plage se rehaussant après l'injection du gadolinium. La topographie de radionécrose est souvent au sein du lit thérapeutique mais peut toucher également les tissus environnants immédiats et la substance blanche profonde plus ou moins à distance de la loge thérapeutique. La substance blanche profonde est particulièrement vulnérable aux rayonnements ionisants en raison d'une vascularisation non suppléante.

En cas de radionécrose, la prise de contraste en IRM peut être nodulaire, linéaire ou annulaire (appelé *pepper cut, soap bubble* ou *swiss cheese pattern*). Ces caractéristiques iconographiques décrites ne sont pas spécifiques de radionécrose. Elles peuvent exister en cas de progression tumorale. (37)

Les critères utilisés pour évaluer la réponse thérapeutique ou la progression sur l'IRM restent assez hétérogènes. Les critères existant comme RECIST, WHO et les critères de Macdonald ne possèdent pas de grande spécificité et présentent beaucoup de limites, dans le cas de métastases cérébrales.

Les critères RANO-BM (Figure 3) séparent les notions de maladie mesurable et de non mesurable. Pour pouvoir appliquer les critères RANO-BM ils est indispensable de disposer d'une IRM initiale, pré-thérapeutique réalisée le plus tôt possible avant le début de traitement ou au plus tard 4 semaines après le début du traitement. Grâce à l'IRM initiale il est possible de déterminer l'existence de ce que l'on nomme la maladie mesurable. La lésion mesurable est utilisée comme cible pendant le suivi post thérapeutique.

	Réponse	Réponse	Maladie stable	Progression
	complète	partielle		
Lésion cible	Disparition	Diminution	Diminution	Majoration
		30% ou plus	<30%	>20%
Lésion non-	Stable	Stable ou	Stable ou	Progression
cible		amélioration	amélioration	
Nouvelle lésion	Non	Non	Non	Possible
Corticothérapie	Non	Stable ou	Stable ou	Non prise en
		diminution	diminution	compte
Tableau	Stable ou	Stable ou	Stable ou	Aggravation
clinique	amélioré	amélioration	amélioration	

Figure 3 : Critères RANO-BM 2015 selon Lin et al. (38).

La maladie mesurable correspond à une lésion métastatique cérébrale prenant le contraste après injection de gadolinium et se mesure de manière précise dans au moins un plan. La lésion doit avoir une taille de 10 mm ou plus et être visible sur au moins deux coupes consécutives. Il est également nécessaire que la lésion cible ait au moins 5 mm dans le plan perpendiculaire au grand axe. Sur une IRM en coupes épaisses la taille de la lésion mesurable doit être deux fois supérieure à l'épaisseur de coupes.

Les lésions complexes à proximité de la cavité d'exérèse et péri-kystiques sont souvent considérées comme non mesurables sauf en cas de prise de contraste nodulaire respectant les caractéristiques morphologiques sus-décrites.

La maladie non mesurable correspond à une lésion cérébrale secondaire ne respectant pas les critères morphologiques décrits : soit une lésion de taille inférieure à 10 mm dans sa plus grande dimension, soit des lésions avec des bord flous impossibles à mesurer précisément, soit des lésions durales, ou encore des lésions osseuses de la voûte crânienne.

L'IRM cérébrale de réévaluation détermine le type de réponse d'une lésion cible. Il est possible de conclure à une réponse thérapeutique complète, à une réponse thérapeutique partielle ou à une progression de la maladie secondaire.

La réponse complète est définie par la disparition complète de lésions cibles du SNC, sans apparition de nouvelles métastases cérébrales, en l'absence d'utilisation de corticothérapie dans le contexte d'une maladie stable sur le plan clinique ou en cas de nette diminution des symptômes cliniques.

La réponse thérapeutique partielle correspond à une diminution d'au moins 30% du diamètre de la lésion cible la plus volumineuse associée à une stabilité ou à une amélioration du tableau clinique.

La progression de la maladie signifie une augmentation de 20% ou plus de la taille de la lésion cible. Mais il est également nécessaire d'enregistrer une augmentation de 5mm de diamètre d'une des lésions pour conclure à la progression.

La maladie stable : correspond à l'absence de diminution significative de la taille de la lésion.

En l'absence de lésion mesurable à l'IRM pré-thérapeutique il reste possible de déterminer le type d'évolution radiologique de l'atteinte cérébrale. En cas de disparition complète de toutes les lésions non-cibles nous pouvons évoquer une réponse thérapeutique complète. Dans le cas de la persistance d'une ou plusieurs lésions préexistantes mais sans apparition de nouvelle prise de contrastes pathologiques cela correspond à une réponse thérapeutique partielle.

La progression de l'atteinte cérébrale secondaire est définie en cas d'apparition de prise de contraste en lien avec des nouvelles localisations à l'étage cérébral. Il est important de prendre en compte le type de thérapie systémique concomitante qui peut considérablement modifier le compte-rendu radiologique. L'immunothérapie par exemple peut modifier l'aspect radiologique et l'apparition d'une nouvelle lésion ne correspondra pas toujours à une progression (38).

1.6.4 Performance de l'IRM cérébrale dans l'évaluation des métastases cérébrales

Malgré l'existence de critères morphologiques bien définis et standardisés tels que les critères RANO-BM, la capacité de l'IRM cérébrale à différencier de manière précise entre la radionécrose et la progression tumorale reste limitée. Les signes morphologiques examinés et décrits dans de nombreuses études, comme celle menée par Stockham *et al.* (37) demeurent non spécifiques de la radionécrose ou de la progression métastatique. Les résultats de nombreuses études, qu'elles soient rétrospectives ou prospectives et comparées aux résultats anatomopathologiques, révèlent une grande variabilité dans la performance de l'IRM cérébrale, avec des spécificité et sensibilité pouvant varier de 18,8 à 91% et de 83 à 93% respectivement (39)(40).

L'introduction de séquences IRM de diffusion et/ou fonctionnelles vise à améliorer la capacité de détection des processus néoplasiques en mettant en évidence des caractéristiques telles que l'hypercellularité et la néovascularisation de la lésion détectée. L'équipe de Huang *et al.* (41) avait décrit une sensibilité à 56% et une spécificité à 100% pour un seuil de rapport de perfusion tumeur/cerveau supérieur à 2 dans une étude rétrospective pour distinguer la radionécrose de la progression tumorale.

Comme mentionné précédemment il est important de rappeler que les séquences d'IRM, à la fois morphologiques et fonctionnelles, peuvent être influencées par divers facteurs liés à la stratégie thérapeutique. L'utilisation de l'immunothérapie notamment, peut conduire à des anomalies IRM qui miment une progression tumorale (3). Par conséquent, la précision diagnostique de l'IRM dans le suivi des métastases cérébrales, qu'elles soient morphologiques ou fonctionnelles, reste relativement limitée.

1.6.5 TEP/TDM au ¹⁸F-FDG dans l'évaluation des métastases cérébrales

De nombreuses équipes de recherche ont exploré le rôle de la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG dans le diagnostic différentiel entre la radionécrose et la récidive métastatique cérébrale. Les études comme Matuszak et *al*. (42) et Shuh et *al*. (43) ont montré l'intérêt de la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG dans cette distinction. Mais elles étaient de nature rétrospective et avaient des cohortes de patients de taille limitée.

La TEP/TDM au ¹⁸F-FDG n'est actuellement pas recommandée en première intention pour le suivi post-thérapeutique des métastases cérébrales. Selon l'OCEBM (*the Oxford Centre for Evidence-based Medicine*, 2011) la TEP au ¹⁸F-FDG est indiquée en seconde intention pour différencier les récidives de radionécrose.

L'intérêt de TEP au ¹⁸F-FDG en acquisition tardive améliore la performance diagnostic de la TEP dans la distinction entre la radionécrose et la progression tumorale. L'interprétation de séquence tardives augmente également la concordance d'interprétation entre les experts selon l'étude de Ottman et *al.* (44).

1.6.6 Recalage des images d'IRM avec les images de TEP/TDM

Le plus souvent les images d'IRM et de TEP/TDM au ¹⁸F-FDG sont acquises séparément puis recalées. Il a été démontré que le recalage des images séquentielles d'IRM et de TEP/TDM au ¹⁸F-FDG améliore la sensibilité (84%) et la spécificité (80%) diagnostique de l'imagerie dans le suivi post-thérapeutique de métastases cérébrales (42). Dans notre étude les images sont acquises simultanément et il n'est plus nécessaire de recaler les images enregistrées à des moments différents de suivi des malades.

2 2 Matériels et Méthodes

2.1 Objectifs

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'apport de la TEP/IRM au ¹⁸F-FDG dans le diagnostic différentiel entre radionécrose et récidive métastatique cérébrale.

Les performances diagnostiques des acquisitions TEP et des acquisitions IRM seront évaluées et comparées, de façon indépendante et en absence de toutes informations cliniques et des informations d'imagerie précédentes.

Nous étudierons également l'utilité des séquences fonctionnelles d'IRM, notamment l'ASL sans injection de gadolinium et la perfusion après injection de gadolinium, dans la différenciation entre radionécrose et progression tumorale à l'étage cérébral.

2.2 Population étudiée

Les patients présentant une ou plusieurs métastases cérébrales traitées par RT, adressés pour réalisation d'une TEP/IRM cérébrale au ¹⁸F-FDG entre octobre 2021 et octobre 2022 ont été inclus. L'examen était classiquement demandé dans le cadre du diagnostic différentiel entre récidive et radionécrose.

Les patients ont donné leur consentement pour l'utilisation de leurs données clinicoradiologique pour la recherche. Cette étude est enregistrée sous le numéro IRB-2023-9.

Les critères d'inclusion sont :

- Patient majeur ;

- Atteinte cérébrale secondaire unique ou multiples avec au moins une lésion cérébrale traitée par radiothérapie (RTS ou RTET) +/- chirurgie ;

- Réalisation d'une TEP/IRM au ¹⁸F-FDG dans le cadre du diagnostic différentiel de récidive *versus* radionécrose.

2.3 TEP/IRM

2.3.1 Caractéristiques de la TEP/IRM

Les examens sont réalisés sur la TEP/IRM SIGNATM GE 3T installée au service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire de l'Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS) en septembre 2021.

Les acquisitions TEP et IRM sont acquises simultanément. Les images TEP ont été acquises en mode 3D selon la matrice de 384X384 pixels avec une taille de pixel de 2,78 mm en utilisant une reconstruction itérative de type OSEM. Le système permet d'utiliser la technologie de temps de vol conférant un meilleur rapport signal à bruit.

La séquence d'IRM zéro TE (ZTE) est utilisée pour la correction de l'atténuation.

2.4 Protocole d'acquisition

Les patients inclus ont bénéficié du protocole dédié à l'évaluation des métastases (Figure 4) qui comprend une première acquisition 30 minutes après injection du ¹⁸F-FDG et une seconde acquisition 4 heures après injection du ¹⁸F-FDG. L'injection du ¹⁸F-FDG nécessitait un jeûne préalable de 4 heures et une vérification de la glycémie (< 1,3 g/L). L'activité injectée était de 2 MBq/kg selon les recommandations actuelles de l'EANM.

La première acquisition réalisée 30 minutes après injection du ¹⁸F-FDG comprend l'acquisition TEP (TOF) de 15 minutes et une série successive de séquences IRM (durée d'acquisition totale = 18min40) : 3D T1 EG (4min), 3D T2 (3min30), FLAIR (4min), 2D axiale DTI 8 directions (1min40), puis injection de gadolinium (0,2 mmol/kg) suivie des séquences 2D axiale perfusion (1min30) et de 3D T1 SE (4min).

La seconde acquisition réalisée 4 heures après injection du ¹⁸F-FDG comprend également l'acquisition TEP (TOF) de 15 minutes et une série successive d'autres séquences IRM (durée d'acquisition totale = $12\min 25$) : 3D FLAIR (4 min), 3D T2* (3min50) et 3D ASL (4min35).



Figure 4 : Protocole d'acquisition TEP/IRM au ¹⁸F-FDG dans le cadre de l'évaluation de métastases cérébrales.

2.5 Interprétation

Les examens sont anonymisés, puis regroupés en 2 parties :

- La partie TEP à disposition de deux médecins nucléaires seniors et un médecin nucléaire junior : les acquisitions à 30 minutes, à 4 heures et la séquence IRM 3D T1 EG sans injection considérée équivalent à un scanner ;
- La partie IRM à disposition de deux radiologues *seniors* avec l'ensemble des séquences.

Les examens étaient évalués sans connaissance *a priori* du dossier clinico-radiologique du patient sur le logiciel AW de GE.

2.5.1 TEP

Une analyse visuelle puis une analyse semi-quantitative ont été réalisées.

Les lésions qui présentaient un hypermétabolisme glucidique détectée après 30 minutes et/ou une rétention à 4 heures sont classées en récidive. Les lésions qui ne présentaient ni hypermétabolisme glucidique à 30 minutes, ni à 4 heures ou qui ne présentaient pas de rétention sont classées en radionécrose. L'analyse semi-quantitative permettait d'affiner le diagnostic. L'index de rétention supérieure à 10% était considéré comme pathologique.

2.5.1.1 Analyse semi-quantitative en TEP :

Sur les images de TEP nous avons effectué des mesures de la valeur de SUV max (maximum Standardized Uptake Value) en utilisant une région d'intérêt (VOI) de forme sphérique. Ces mesures ont été réalisées à la fois dans la région pathologique et dans une zone de substance grise corticale frontale saine du côté controlatéral (figure 5).



Figure 5: Délimitation d'une VOI tumorale et d'une VOI frontale corticale de référence sur les images axiales des acquisitions TEP à 30 minutes (A), à 4 heures (B) et l'IRM 3D T1 (sans injection).

Les valeurs de SUV obtenues à 30 minutes et à 4 heures dans la région métastatique ont été normalisées par rapport au cortex sain controlatéral (notées comme nSUV).

Les index de rétention ont été calculés avec les formule suivantes :

- <u>Rétention (%)</u> :
 - IR = (SUVmax 4H SUVmax 30min) / SUVmax 30min

<u>Rétention normalisée (%)</u>:
 nIR = (nSUVmax 4H – nSUVmax 30min) / nSUVmax 30min

2.5.2 IRM

Deux médecins radiologues *seniors* ont analysé les images IRM sans les informations du TEP.

On distinguait : l'IRM dite « morphologique » qui comprenait les contrastes T1, T2, FLAIR, diffusion et T1 post-injection de gadolinium. Puis une évaluation des séquences fonctionnelles (ASL et perfusion) et enfin une évaluation dite « globale » avec toutes les informations IRM. Pour chaque évaluation, c'est-à-dire morphologique, ASL, perfusion et globale, une classification entre récidive, radionécrose ou diagnostic équivoque a été réalisée.

L'analyse des séquences morphologiques intégrait l'aspect morphologique en T1, T2, FLAIR, DTI, T2* et l'aspect de la prise de contraste (nodulaire *versus* linéaire). Pour l'analyse de la séquence ASL et de la séquence de perfusion, les seuils de 1,5 et 2 ont été utilisés : inférieur à 1,5 pour radionécrose, supérieur à 2 pour récidive. Pour un résultat entre 1,5 et 2 il n'était pas possible d'affirmer le diagnostic, donc classé en équivoque.



Figure 6 : Mesure de la perfusion d'une lésion frontale droite, prenant le PDC, avec rCBV= 0,7, absence de néoangiogenèse (coupes axiales perfusion et T1 gadolinium).

Après avoir évalué les 2 techniques séparément une relecture conjointe inter disciplinaire (radiologue-médecin nucléaire) a été réalisée pour les cas discordants.

2.6 Établissement d'un *gold standard* diagnostic pour l'évaluation statistique des performances diagnostiques.

Seulement un patient avait bénéficié d'une biopsie pour différencier récidive et radionécrose. Les dossiers cliniques des patients ont été analysés après la relecture d'image avec levée de l'anonymat pour réaliser les différents tests statistiques.

La récidive était définie lorsqu'au moins une IRM cérébrale de réévaluation retrouvait la poursuite de l'augmentation de la taille de la lésion cible et de nouveaux critères de progression et/ou la lésion était à nouveau traitée par radiothérapie.

La radionécrose était définie lorsque sur au moins 2 IRM cérébrales de réévaluation on observait une stabilité ou la régression de la lésion cible.

2.7 Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées via les logiciels Excel et DATAtab.

Les performances diagnostiques de la TEP et de l'IRM ont été comparées en mesurant les sensibilités, spécificités, les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) des techniques pour différencier récidive et radionécrose en les corrélant au *gold standard* clinique sus-défini. De la même façon on a mesuré les sensibilité, spécificité, VPP et VPN de la TEP-IRM.

Concernant l'analyse semi-quantitative TEP, le T test de Student a été appliqué : une *p* value <0,05 permet d'affirmer une différence significative entre les deux populations.

Les corrélations de lecture entre médecins ont été mesurés *via* l'utilisation des coefficients Kappa de Cohen et Kappa de Fleiss.

3 Résultats

3.1 Population

Les patients présentant une ou plusieurs métastases cérébrales traitées par RT, adressés pour réalisation d'une TEP-IRM cérébrale au ¹⁸F-FDG entre octobre 2021 et octobre 2022 ont été inclus de façon rétrospective. 90 TEP-IRM ont été analysées pour 72 patients (tableau1) ; certains ayant bénéficié de plusieurs examens au cours du suivi de leur maladie.

Sexe ratio F/H	Âge moyen	Âge médian	Fourchette d'âge
36/36	62 ans +/- 11,4 mois	65 ans	27-80 ans

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

Au total 144 métastases cérébrales traitées ont été évaluées. La majorité des lésions secondaires étaient situées dans les régions frontales (tableau 2).

Frontale	Pariétale	Occipitale	Temporale	Noyaux gris centraux	Fosse postérieure
44	19	26	17	6	32

Tableau 2 : Nombres de lésions évaluées par régions

Concernant le traitement, 37 lésions ont été traitées par chirurgie plus radiothérapie du lit opératoire (RTS) et 107 lésions par RT seule.

Le protocole de radiothérapie le plus couramment utilisé était la RTS à une dose de 33 Gy répartie en 3 fractions de 11 Gy. Certaines lésions ont été traitées avec une dose de 20 Gy en une seule fraction. En ce qui concerne la RTET la dose délivrée était de 2,5 Gy en 15 fractions soit une dose totale de 37,5 Gy.

La répartition de l'origine des métastases cérébrales de notre population reflète la distribution dans la population générale (tableau 3).

41 13 11 3 2 1 1	Pulmonaire	Sein	Mélanome	Rein	Prostate	Ovaire	Inconnue
	41	13	11	3	2	1	1

Tableau 3 : Origine des métastases cérébrales.

Après analyse des dossiers des patients nous avons classé les 144 lésions en 2 groupes :

- Récidive : 46 lésions
- Radionécrose : 98 lésions

3.1.1 TEP

3.1.1.1 Performance de la TEP dans le diagnostic différentiel de récidive *versus* radionécrose

Sur les 144 lésions traitées analysées, 16 (11,1%) n'ont pas été retrouvées lors de la lecture de la TEP associée à la séquence IRM T1 sans gadolinium (équivalent de la TDM classiquement utilisée en TEP/TDM pour le repérage anatomique), dont 3 lésions correspondaient à des progressions et 13 lésions à des radionécroses.

En utilisant la TEP seule 13,3% (n=13/98) des radionécroses n'étaient pas vues. Ceci s'explique par l'absence de fixation ou une fixation de niveau équivalente à la fixation physiologique corticale et surtout par l'absence de rétention. La conclusion aboutit dès lors également à l'absence de récidive. Ainsi nous avons choisi d'inclure ces 13 patients dans les radionécroses : « Vrais-Négatifs ».

De même les lésions non visualisées en TEP qui correspondaient à des récidives (6,5%); n=3/46) sont des « Faux-Négatifs » et ont été classées comme telles.

La sensibilité de la TEP pour différencier une récidive d'une radionécrose était de 78,3% et la spécificité de 94,9% avec une précision de 89,6%. Les VPP et VPN étaient respectivement de 87,8% et 90,3%. La figure 7 montre deux cas de maladie métastatique cérébrale évaluée en TEP : une radionécrose et une récidive.



Figure 7 : Évaluation TEP pour le diagnostic différentiel de récidive versus radionécrose.Cas 1 : radionécrose occipitale gauche diagnostiquée en TEP associée à la séquence T1 axiale(A) avec l'absence de fixation à 30 min (B) et de rétention à 4H (C).

Cas 2 : reprise évolutive pariétale droite diagnostiquée en TEP associée à la séquence T1 axiale (D) avec hyperfixation à 30 min (E) et rétention de radiotraceur à 4H (F).

3.1.1.2 Concordance d'interprétation entre médecins nucléaires

La concordance des lectures entre médecins nucléaires seniors était de 93,1 % (n=134/144) : 89,1% (41/46) pour les récidives et 94,9% (n=93/98) pour les radionécroses.

Le test de Kappa de Cohen, qui permet de mesurer l'accord entre observateurs séniors pour le classement de valeurs qualitatives, était de 0,82 (p < 0,001). La concordance des lectures entre le médecin nucléaire senior 1 et le médecin nucléaire junior était de 0,57 (p < 0,001) selon

le test de Kappa de Cohen. La concordance entre les 3 médecins nucléaires était de 0,66 (IC : 0,57-0,75; p < 0,001) selon le coefficient Kappa de Fleiss.

3.1.1.3 Analyse semi-quantitative

Les valeurs de SUV et de nSUV à 30min et 4h sont représentées dans la figure 8.



Figure 8 : Distribution des valeurs SUV et nSUV entre métastases en récidive (en rouge) et radionécrose (en noir) montrant des différences significatives entre les 2 groupes.

Ainsi, les SUV et nSUV mesurées à 30 min permettent déjà de différencier les récidives des radionécroses de façon statistiquement significative (p < 0,001; tableau 4).

À 4 heures, les valeurs SUV et nSUV mesurées (p < 0,001), ainsi que les valeurs IR et nIR permettent de mieux discrimer les récidives des radionécroses (figure9 ; tableau 4).



Figure 9 : Distribution des valeurs IR et nIR entre métastases en récidive (en rouge) et radionécrose (en noir) montrant des différences significatives entre les 2 groupes.

	Paramètres	SUV	nSUV	SUV	nSUV	IR	nIR
	calculés	(30min)	(30min)	(4h)	(4h)	(%)	(%)
Récidive	Moyenne	8,27	0,98	12,21	1,6	42,66	57,8
	Écart-type	3,93	0,37	7,53	0,86	44,92	47,9
	Médiane	7	0,9	9,39	1,33	32,91	57,27
	Max	22,3	1,8	29,64	3,53	146,67	166,07
	Min	4,13	0,43	3,69	0,42	-31,55	-30,18
Radionécrose	Moyenne	5,52	0,61	5,05	0,6	-8,64	-3,83
	Écart-type	1,83	0,22	2,06	0,25	19,92	19,53
	Médiane	5,35	0,61	4,67	0,56	-10,02	-6,59
	Max	10,06	1,33	13,4	1,38	65,36	70,18
	Min	1,97	0,25	2,03	0,24	-47,72	-42,69

Tableau 4 : Paramètres calculés pour les SUV et nSUV à 30min et 4h, ainsi que les IR et nIR.

La figure 10 résume la comparaison entre les différentes méthodes de quantification en utilisant les valeurs de p.



Figure 10 : Comparaison de la significativité de différentes méthodes de quantification en TEP.

3.1.2.1 Performance de l'IRM dans le diagnostic différentiel de récidive versus radionécrose

Les lésions étaient soit classées en récidive, soit en radionécrose, soit équivoque. Les lésions équivoques ont été exclues des statistiques.

L'utilisation de l'IRM injectée de gadolinium a permis de détecter 206 nouvelles lésions non traitées sur 34 IRM au sein de notre population. Seulement 9 de ces lésions étaient identifiables en TEP en FDG soit 4,4%. Dans la figure 12 on visualise la détection d'une nouvelle lésion orbito-frontale droite prenant le contraste après injection de gadolinium, non visible en TEP.



Figure 11 : Détection d'une nouvelle lésion en IRM non détectable en TEP. Coupes axiales : IRM FLAIR (A), IRM T2 (B), TEP ¹⁸F-FDG 30 min (C), IRM T1 (D), IRM T1 Gd+ (E), TEP FDG 4H (F).

Modalités TEP et IRM concordantes au niveau de la métastase traitée occipitale gauche en faveur d'une radionécrose. Nouvelle métastase temporale gauche détectable également en TEP FDG (flèche). Deuxième nouvelle métastase orbito-frontale droite non détectable en TEP FDG (flèche en pointillé).

Les sensibilité, spécificité, VPP, VPN de l'IRM et leur exactitude sont représentées dans le tableau 8. Elles ont été calculées pour l'IRM morphologique seule, qui comprend les séquences T1, FLAIR, T2, T2*, diffusion et T1 après injection de gadolinium ; pour la séquence ASL seule, pour la séquence de perfusion seule et pour l'IRM globale.

Techniques	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Exactitude
ТЕР	78,30%	94,90%	87,80%	90,30%	89,60%
IRM morphologique	51,60%	89,80%	72,70%	77,90%	76,70%
Séquence ASL	57,10%	50%	50%	72,70%	63,20%
Séquence de perfusion	50%	27%	47,40%	75%	65,50%
IRM globale	60%	80,30%	63,20%	78,10%	73%

Tableau 5 : Sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives, valeurs prédictives négatives et exactitudes de l'IRM comparativement à la TEP.

La concordance des lectures entre radiologues seniors était de 49% (n=9/20) : 45% (16/31) pour les récidives et 51,6% (n=25/51) pour les radionécroses.

Le test de Kappa de Cohen était faible à 0,27 (p < 0,001).

La figure 12 montre deux cas de maladie métastatique cérébrale évaluée en IRM : une radionécrose et une récidive.



Figure 12: Evaluation IRM pour le diagnostic différentiel de récidive *versus* radionécrose, coupes axiales T1 (A et E), T2 FLAIR (B et F), T2 (C et G), T1 avec gadolinium (D et H).

Cas 1 : radionécrose occipitale gauche diagnostiquée en IRM morphologique : séquence T1 (A), séquence FLAIR (B), séquence T2 (C), séquence injectée de gadolinium (D).

Cas 2 : reprise évolutive pariétale droite diagnostiquée en IRM morphologique : séquence T1 (E), séquence FLAIR (F), séquence T2 (G), séquence injectée de gadolinium (H).

3.1.3 TEP/IRM

Pour les 10 cas classés « Faux-négatifs » en TEP, l'IRM permettait de corriger le diagnostic pour 3 cas.

Pour les 5 cas classés « Faux-positifs » en TEP, l'IRM permettait de corriger le diagnostic pour un seul cas. Pour les 4 autres cas on suppose que le diagnostic serait une réponse partielle mais qu'il ne peut être posé en l'absence d'examens intermédiaires de réévaluation. Il s'en suit une interprétation erronée. Ces cas ont été exclus pour les calculs des sensibilité, spécificité, VPP et VPN de la TEP/IRM.

Techniques	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Exactitude
TEP	78,30%	94,90%	87,80%	90,30%	89,60%
IRM	60%	80,30%	63,20%	78,10%	73%
TEP/IRM	84,80%	98,90%	97,50%	93,00%	94,30%

Le tableau 6 résume les performances diagnostiques de la TEP, de l'IRM et de la TEP/IRM.

Tableau 6 : Sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives, valeurs prédictives négatives et exactitudes, exactitudes de la TEP, de l'IRM et de la TEP-IRM.

4 Discussion

4.1 Population

Notre étude a été réalisée sur une cohorte de 72 patients. Au total 144 métastases cérébrales traitées ont été évaluées sur 90 TEP/IRM réalisées à l'Institut de Cancérologie Strasbourg Europe. Elles ont été analysées par 5 médecins (3 médecins nucléaires et 2 radiologues). La répartition des tumeurs primitives à l'origine des métastases cérébrales de notre population reflète la distribution des métastases cérébrales dans la population générale avec une majorité de cancer d'origine pulmonaire (41/72 patients).

Après établissement du *gold standard* clinico-radiologique, nous avons diagnostiqué 46 récidives et 98 radionécroses ce qui constitue une cohorte conséquente. Les performances diagnostiques des acquisitions TEP et des acquisitions IRM ont été évaluées et comparées, de façon indépendante et en absence de toutes informations cliniques et des informations d'imagerie précédentes. Après levée de l'anonymat nous avons également évalué en effectuant une relecture interdisciplinaire l'apport de la TEP-IRM.

Concernant le choix du *gold standard* clinico-radiologique on précisera d'emblée qu'il est classique d'utiliser ce type de *gold standard* tant dans l'étude des métastases cérébrales que dans l'étude des tumeurs primitives du système nerveux central en l'absence de preuve histologique, dans le cadre du diagnostic différentiel *versus* récidive. On admet cependant qu'il s'agit d'un biais évident de l'étude et nous avons pour objectif d'effectuer une étude prospective avec confrontation des résultats de l'imagerie avec la biopsie.

4.1.1 Performance diagnostique de la TEP dans le diagnostic différentiel de récidive *versus* radionécrose du FDG

Dans la pratique courante et selon les recommandations de niveau 2 de l'OCBM (*the Oxford Centre for Evidence-based Medicine*, 2011) la TEP au ¹⁸F-FDG est indiquée en seconde intention dans des cas équivoques décrits à l'IRM cérébrale. L'IRM cérébrale reste l'examen de choix en première intention dans le suivi post-thérapeutique des métastases cérébrales.

Dans notre étude, la sensibilité de la TEP au ¹⁸F-FDG associée à une séquence IRM T1 pour différencier une récidive d'une radionécrose était de 78,3% et la spécificité de 94,9% avec une VPN de 90,3%. La méta-analyse réalisée par le groupe RANO TEP (45) a montré une disparité importante des sensibilité et spécificité de la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG (6 études comprenant entre 9 et 32 patient) variant respectivement entre 40 et 95% et entre 50 et 100% pour le diagnostic différentiel de récidive *versus* radionécrose. Les faibles effectifs de ces études peuvent expliquer en partie ces variations, le nombre de lésions analysées dans notre travail est une de ses forces et est en bonne concordance avec la méta-analyse de Li *et al.* (46) qui a évalué 15 études et conclue à une bonne performance de la TEP au ¹⁸F-FDG dans la différenciation entre récidive et radionécrose, comme notre étude, avec une sensibilité globale de 85% et une spécificité de 88%. Hatzoglou *et al.* (47) avec 23% de patients biopsiés ont montré une spécificité de 80% et une sensibilité de 82% de la TEP au ¹⁸F-FDG dans la même indication dans une population mixte de patients suivis pour des gliomes et pour des métastases cérébrales. Notre étude montre une sensibilité certes plus basse mais une meilleure spécificité et une valeurs prédictives négatives élevée (90,3%).

Le protocole d'acquisition utilisé dans notre centre avec la réalisation d'une acquisition tardive 4 heures après injection du radiotraceur a permis d'améliorer nos performances diagnostiques. Le postulat est que la réalisation d'une acquisition tardive permet de s'affranchir d'une partie de la fixation physiologique corticale en raison de la décroissance radioactive (1/2 vie du ¹⁸F=109 minutes) et les lésions tumorales présentent une rétention du radiotraceur à 4 heures contrairement aux lésions d'origine inflammatoire.

Des analyses semi-quantitatives ont ensuite été effectuées. La SUVmax et SUVmax normalisée par rapport au cortex frontal mesurées à 30 min et à 4 heures ont permis de différencier les récidives des radionécroses de façon statistiquement significative (p < 0,001) avec amélioration des performances à 4 heures. Concernant le choix de la normalisation, l'utilisation d'une région de substance grise permet une bonne spécificité (48) et est facilement reproductible. Dans un travail précédemment réalisé dans notre équipe (49) nous avions déjà démontré l'intérêt de la réalisation d'acquisitions tardives : avec une augmentation de la sensibilité de 57 % à 93 %, sans perte de spécificité (93 %). De même, Otman et al. (44) ont démontré une augmentation de la performance de la TEP au ¹⁸F-FDG avec des acquisitions tardives (4 à 5 heures après injection) qui augmentaient la sensibilité de 46% à 83%, sans impact sur la spécificité, pour différencier récidives et radionécroses chez 46 patients (dont 30% avaient bénéficié de biopsies). La comparaison des significativités entre les différents outils de quantification utilisés montre que l'utilisation de l'indice de rétention normalisée par rapport au cortex serait le plus fiable ($-\log_{10} p = 9,84$) démontrant là encore l'intérêt de l'acquisition tardive. Nous poursuivons également nos analyses pour trouver le meilleur seuil permettant de discriminer récidive et radionécrose. L'intérêt de ces acquisitions est indéniable mais nécessite néanmoins une organisation complexe dans les services de médecine nucléaire avec un ratio coût-efficacité qui se doit d'être évalué, notamment par rapport à l'utilisation des radiotraceurs d'acides aminés (FDOPA, FET...). Effectivement les radiotraceurs d'acides aminés permettent de s'affranchir de la fixation physiologique cérébrale, avec de bonnes performances (50) (51) (52). En dehors du coût, le problème d'approvisionnement et la nécessité des études de large cohorte est cependant à discuter également.(19)

4.1.2 Performance diagnostique de l'IRM dans le diagnostic différentiel de récidive *versus* radionécrose

La sensibilité de l'IRM dite globale pour différencier une récidive d'une radionécrose était de 60% et la spécificité de 80,3% avec une précision de 73%. Les VPP et VPN étaient respectivement de 63,2% et 78,1%. Ces valeurs, comparables à la littérature, reflètent les difficultés d'interprétation des IRM, même si elle reste à l'heure actuelle l'examen de référence pour le suivi des métastases cérébrales. Il faut cependant signaler le biais de cette étude qui prive les radiologues d'une comparaison avec les examens IRM précédents et d'appliquer les critères de RANO-BM.

L'utilisation de l'imagerie multiparamétrique et notamment des séquences de perfusion et ASL apporteraient des résultats intéressants d'après la littérature mais leur valeur clinique reste à démontrer et les études sont discordantes (53). Les valeurs obtenues en perfusion sont généralement plus élevée dans les récidives que dans les radionécroses en raison de la plus grande vascularisation (54). L'équipe de Huang *et al.* (41) a par exemple décrit une sensibilité à 56% et une spécificité à 100% pour un seuil de rCBV supérieur à 2 dans une étude rétrospective pour distinguer la récidive de la radionécrose.

Choi *et al.* (55) ont étudié la précision diagnostique de l'IRM de perfusion et de l'ASL. La sensibilité et la spécificité de la séquence de perfusion ont été déterminées à 82,4 % et 67,9 %, respectivement, et à 79,4 % et 64,3 %, respectivement, pour l'ASL. La combinaison des deux modalités a permis d'augmenter la sensibilité et la spécificité de 94,1 % et 82,1 %, sans néanmoins augmenter la précision diagnostique de façon significative (p = 0,133).

Dans notre étude nous avons constaté que les séquences fonctionnelles d'IRM comme l'ASL sans injection de gadolinium et la perfusion après injection de gadolinium ne permettaient pas une franche amélioration de la différenciation entre radionécrose et progression tumorale. Les seuils optimaux pour interpréter la perfusion restent délicats à déterminer et ont fait l'objet de plusieurs discussions lors de notre analyse, de même que ceux utilisés pour la séquence ASL. Ceci s'explique aussi par le fait que la littérature sur les métastases est moins abondante que celles sur les tumeurs primitives du SNC (56). Ces paramètres restent cependant importants pour le suivi et la prédiction de récidive comme montré par Knitter *et al.* (57) en utilisant notamment l'ADC et la perfusion sur 32 métastases cérébrales avec un suivi moyen de 7,2 mois. Une des problématiques est la détermination de la région d'intérêt pour la réalisation du calcul du *ratio*. Elle est souvent gênée dans les zones à proximité du LCR et en regard de l'os (21). L'hétérogénéité lésionnelle rend le placement de cette zone d'intérêt délicate. Celui-ci pourrait être amélioré pour l'utilisation de l'imagerie métabolique, ce qui est une de nos perspectives.

L'utilisation de l'IRM injectée de gadolinium a permis de détecter 206 nouvelles lésions non traitées sur 34 IRM au sein de notre population. Seulement 9 de ces lésions étaient identifiables en TEP ¹⁸F-FDG soit 4,4%. Pour la détection de nouvelles lésions et notamment pour les lésions de petites tailles ou la dissémination lepto-méningée l'IRM est indispensable. On peut tout de même se demander si la détection précoce de métastases asymptomatiques au cours du suivi a un impact significatif sur la survie globale et la qualité de vie des patients nécessitant des études prospectives de plus grandes tailles avec un suivi plus long. 4.1.3 Apport de la TEP/IRM dans le diagnostic de récidives versus radionécrose

L'utilisation d'une TEP-IRM permet une acquisition en un temps : « *one shot-imaging* » avec un bénéfice direct pour le patient qui n'est pas dans l'obligation de faire 2 déplacements, qui passera moins de temps sous la machine. Cela permet aussi de s'affranchir des problèmes inhérents au recalage nécessaire entre TEP-TDM et IRM si les examens sont réalisés à des temps différents et sur des machines différentes.

Pendant l'acquisition TEP plusieurs séquences sont réalisées et permettent une étude plus complète des lésions en combinant les informations des différentes modalités.

On rappelle que la concordance des lectures entre médecins nucléaires seniors était de 93,1% (n=134/144) : 89,1% (41/46) pour les récidives et 94,9% (n=93/98) pour les radionécroses avec un coefficient Kappa de Cohen à 0,82 (p < 0,001). Même en incluant le médecin nucléaire junior moins expérimenté, le test de Kappa de Cohen (0,66 ; p < 0,001) était plus élevé que la concordance entre radiologue (coefficient Kappa de Cohen = 0,27) illustrant les difficultés d'interprétation en IRM dans ce contexte. Cette analyse illustre la force de l'imagerie métabolique qui possède notamment une VPN élevée. D'autres études avaient (44) (58) déjà souligné une forte corrélation entre médecins nucléaires pour l'analyse de TEP au ¹⁸F-FDG dans le cadre de métastases cérébrale. Otman *et al.* (44) ont d'ailleurs montré une amélioration de la corrélation inter-observateurs avec les acquisitions tardives (k=0,48 passant à 0,83 avec les acquisitions tardives).

Les avancées technologiques comme la TEP-IRM permettent de combiner les performances des deux techniques, on confirme dans notre étude que les informations apportées ne sont pas redondantes (52) avec notamment la détection de nouvelles lésions en IRM. Lors de la relecture inter disciplinaire, l'IRM a permis de rectifier le diagnostic dans 3 cas sur 10 pour les « Faux-négatifs ». La relecture inter disciplinaire a également permis d'identifier 4 cas de réponse partielle à la RT sur 5 cas des « Faux-positifs », confirmée par la visualisation des examens précédents. L'utilisation de la TEP/IRM a permis d'améliorer donc la sensibilité diagnostique de la TEP (de 78,3% à 84,8%). L'approche multimodale fait ainsi preuve d'une plus grande précision diagnostique et fournit un niveau de confiance supplémentaire par rapport aux modalités individuelles.

Les études de radiomique et l'utilisation de l'intelligence artificielle ont aussi montré leur intérêt dans le diagnostic différentiel de récidive *versus* radionécrose. Peng *et al.* (59) ont étudié rétrospectivement 82 métastases cérébrales qui augmentaient de volume après radiothérapie stéréotaxique en IRM conventionnelle +/- IRM de perfusion. Ils ont comparé la radiomique obtenue avec l'apprentissage automatique avec le diagnostic histopathologique. Leur modèle a montré une précision encourageante pour la différenciation de la progression réelle versus celle diagnostiquée avec l'IA (AUC = 0,81). La TEP/IRM, imagerie multimodale se prête tout à fait à des études similaires avec intégration de l'information fonctionnelle.

5 Conclusion

Ce travail montre que la TEP au FDG, avec une valeur prédictive négative de 90,3%, est l'examen de choix pour éliminer la présence d'une récidive métastatique au niveau du lit tumoral traité par radiothérapie et que l'IRM reste l'examen de référence pour la détection de nouvelles métastases.

En principe, dans la plupart des cas, la combinaison de l'imagerie TEP au FDG et de l'IRM ne nécessite pas forcément une acquisition simultanée et peut être réalisée de manière séquentielle. Cependant l'acquisition simultanée TEP/IRM permet d'obtenir une valeur diagnostique additive convaincante et cliniquement pertinente pour les cas les plus complexes qui nécessite une superposition parfaite des informations morphologiques et fonctionnelles. Dans ce contexte, il convient de souligner l'importance du guidage par la TEP au FDG pour le choix des régions d'intérêt où les évaluations des séquences fonctionnelles d'IRM (ASL, perfusion) seront réalisées.

CONCLUSION

Ce travail montre que la TEP au 18F-FDG, avec une valeur prédictive négative de 90,3%, est l'examen de choix pour éliminer la présence d'une récidive métastatique au niveau du lit tumoral traité par radiothérapie et que l'IRM reste l'examen de référence pour la détection de nouvelles métastases.

En principe, dans la plupart des cas, la combinaison de l'imagerie TEP au 18F-FDG et de l'IRM ne nécessite pas forcément une acquisition simultanée et peut être réalisée de manière séquentielle. Cependant l'acquisition simultanée TEP/IRM permet d'obtenir une valeur diagnostique additive convaincante et cliniquement pertinente pour les cas les plus complexes qui nécessite une superposition parfaite des informations morphologiques et fonctionnelles. Dans ce contexte, il convient de souligner l'importance du guidage par la TEP au 18F-FDG pour le choix des régions d'intérêt où les évaluations des séquences fonctionnelles d'IRM(ASL, perfusion) seront réalisées.

VU at soprace Stretoung te 2 9 ADUT 2023 Prinkvings, Isan Shitti A Te Doyter Brits Faculté de Médecine, Mainutique et Scionens de la Santo.

Strachourg.

Te president du jury 🗢 the Profession

Bibliographie

1. Potthoff AL, Heimann M, Lehmann F, Ilic I, Paech D, Borger V, et al. Survival after resection of brain metastasis: impact of synchronous versus metachronous metastatic disease. J Neurooncol [Internet]. 25 janv 2023 [cité 16 févr 2023]; Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/s11060-023-04242-5

2. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, et al. EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. Annals of Oncology. nov 2021;32(11):1332-47.

3. Schiff D, Bent MJ van den. Metastatic disease of the nervous system. Amsterdam: Elsevier; 2018. (Handbook of clinical neurology).

4. Gállego Pérez-Larraya J, Hildebrand J. Brain metastases. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 27 déc 2022]. p. 1143-57. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702040887000778

5. Lamba N, Wen PY, Aizer AA. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. Neuro-Oncology. 1 sept 2021;23(9):1447-56.

6. Yuzhalin AE, Yu D. Brain Metastasis Organotropism. Cold Spring Harb Perspect Med. mai 2020;10(5):a037242.

7. Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of Metastatic Brain Tumors. Neurosurgery Clinics of North America. janv 2011;22(1):1-6.

8. Waqar SN, Samson PP, Robinson CG, Bradley J, Devarakonda S, Du L, et al. Non–small-cell Lung Cancer With Brain Metastasis at Presentation. Clinical Lung Cancer. juill 2018;19(4):e373-9.

9. Rostami R, Mittal S, Rostami P, Tavassoli F, Jabbari B. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. J Neurooncol. mai 2016;127(3):407-14.

10. Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S, Harputluoglu H, Turker I, Ozisik Y, et al. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. The Breast. déc 2011;20(6):562-7.

11. Zhang L, Wang L, Yang H, Li C, Fang C. Identification of potential genes related to breast cancer brain metastasis in breast cancer patients. Bioscience Reports. 29 oct 2021;41(10):BSR20211615.

12. Nguyen TT, Gapihan G, Tetu P, Pamoukdjian F, El Bouchtaoui M, Lebœuf C, et al. Increased risk of brain metastases among patients with melanoma and PROM2 expression in metastatic lymph nodes. Clinical and Translational Medicine [Internet]. déc 2020 [cité 13 déc 2022];10(8). Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ctm2.198

13. Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. Nat Rev Cancer. avr 2009;9(4):274-84.

14. Myint ZW, Qasrawi AH. Prostate Adenocarcinoma with Brain Metastasis: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Analysis 2010-2015. Med Sci Monit [Internet]. 9 févr 2021 [cité 26 déc 2022];27. Disponible sur: https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/930064 15. Pakneshan S, Safarpour D, Tavassoli F, Jabbari B. Brain metastasis from ovarian cancer: a systematic review. J Neurooncol. août 2014;119(1):1-6.

16. Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, Reyns N, Carpentier A, Mandonnet E, et al. Recommandations de l'Anocef pour la prise en charge des métastases cérébrales. Cancer/Radiothérapie. févr 2015;19(1):66-71.

17. Amsbaugh MJ, Kim CS. Brain Metastasis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470246/

18. Ramirez C, Blonski M, Belin C, Carpentier A, Taillia H. Métastases cérébrales intracrâniennes : signes cliniques et évaluations cognitives. Bulletin du Cancer. janv 2013;100(1):83-8.

19. Urso L, Bonatto E, Nieri A, Castello A, Maffione AM, Marzola MC, et al. The Role of Molecular Imaging in Patients with Brain Metastases: A Literature Review. Cancers. 6 avr 2023;15(7):2184.

20. Bannier E, Raoult H, Mineur G, Carsin-Nicol B, Gauvrit JY. Perfusion par arterial spin labeling (ASL) : technique et mise en œuvre clinique. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle. déc 2013;94(12):1208-21.

21. Dietemann JL. Neuro-imagerie diagnostique. 3e éd., texte et iconographie enrichis. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. (Imagerie médicale, précis).

22. Delmaire C, Savatovsky J, Boulanger T, Dhermain F, Le Rhun E, Météllus P, et al. [Brain metastases imaging]. Cancer Radiother. févr 2015;19(1):16-9.

23. Zimmermann R, Couchot P. Nuclear medicine: radioactivity for diagnosis and therapy. 2nd ed. Les Ulis: EDP sciences; 2017.

24. Chen W, Silverman DHS. Advances in Evaluation of Primary Brain Tumors. Seminars in Nuclear Medicine. juill 2008;38(4):240-50.

25. Rahman WT, Wale DJ, Viglianti BL, Townsend DM, Manganaro MS, Gross MD, et al. The impact of infection and inflammation in oncologic 18F-FDG PET/CT imaging. Biomedicine & Pharmacotherapy. sept 2019;117:109168.

26. Stieglitz LH. Wie zuverlässig ist Neuronavigation? Praxis. févr 2016;105(4):213-20.

27. Reygagne E, Du Boisgueheneuc F, Berger A. Métastases cérébrales : rôle des traitements focaux (chirurgie et radiothérapie) et leur impact cognitif. Bulletin du Cancer. avr 2017;104(4):344-55.

28. Latorzeff I, Antoni D, Gaudaire-Josset S, Feuvret L, Tallet-Richard A, Truc G, et al. Radiothérapie des métastases cérébrales. Cancer/Radiothérapie. sept 2016;20:S80-7.

29. Maire JP, Liguoro D, San Galli F. Volume tumoral macroscopique (GTV) et volume–cible anatomoclinique (CTV) dans la radiothérapie des tumeurs bénignes de la base du crâne. Cancer/Radiothérapie. oct 2001;5(5):581-96.

30. Noël G, Thariat J, Antoni D. Incertitudes inhérentes au concept actuel de volume cible prévisionnel en radiothérapie. Cancer/Radiothérapie. oct 2020;24(6-7):667-75.

31. Cebula H, Todeschi J, Le Fèvre C, Antoni D, Ollivier I, Chibbaro S, et al. Quelle est la place de la chirurgie dans la prise en charge des métastases cérébrales en 2020 ? Cancer/Radiothérapie. oct 2020;24(6-7):470-6.

32. Kuntz L, Le Fèvre C, Jarnet D, Keller A, Meyer P, Cox DG, et al. Radionecrosis after repeated courses of radiotherapy under stereotactic conditions for brain metastases: Analysis of clinical and dosimetric data from a retrospective cohort of 184 patients. Cancer/Radiothérapie. sept 2022;26(5):692-702.

33. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: Incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. juin 2006;65(2):499-508.

34. Lévy C, Allouache D, Lacroix J, Dugué AE, Supiot S, Campone M, et al. REBECA: a phase I study of bevacizumab and whole-brain radiation therapy for the treatment of brain metastasis from solid tumours. Annals of Oncology. déc 2014;25(12):2351-6.

35. Sha CM, Lehrer EJ, Hwang C, Trifiletti DM, Mackley HB, Drabick JJ, et al. Toxicity in combination immune checkpoint inhibitor and radiation therapy: A systematic review and metaanalysis. Radiotherapy and Oncology. oct 2020;151:141-8.

36. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, Suneja G, Tarhini AA, Kirkwood JM. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. juin 2016;95(2):632-46.

37. Stockham AL, Tievsky AL, Koyfman SA, Reddy CA, Suh JH, Vogelbaum MA, et al. Conventional MRI does not reliably distinguish radiation necrosis from tumor recurrence after stereotactic radiosurgery. J Neurooncol. août 2012;109(1):149-58.

38. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. The Lancet Oncology. juin 2015;16(6):e270-8.

39. Menoux I, Armspach JP, Noël G, Antoni D. Techniques d'imagerie utilisées dans le diagnostic différentiel entre radionécrose cérébrale et rechute tumorale après irradiation en conditions stéréotaxiques de métastases cérébrales : revue de la littérature. Cancer/Radiothérapie. déc 2016;20(8):837-45.

40. Kano H, Kondziolka D, Lobato-Polo J, Zorro O, Flickinger JC, Lunsford LD. T1/T2 Matching to Differentiate Tumor Growth From Radiation Effects After Stereotactic Radiosurgery. Neurosurgery. mars 2010;66(3):486-92.

41. Huang J, Wang AM, Shetty A, Maitz AH, Yan D, Doyle D, et al. Differentiation between intraaxial metastatic tumor progression and radiation injury following fractionated radiation therapy or stereotactic radiosurgery using MR spectroscopy, perfusion MR imaging or volume progression modeling. Magnetic Resonance Imaging. sept 2011;29(7):993-1001.

42. Matuszak J, Waissi W, Clavier JB, Noël G, Namer IJ. Métastases cérébrales : apport de l'acquisition tardive en TEP/TDM au 18F-FDG pour le diagnostic différentiel entre récurrence tumorale et radionécrose. Médecine Nucléaire. avr 2016;40(2):129-41.

43. Suh CH, Kim HS, Jung SC, Choi CG, Kim SJ. Comparison of MRI and PET as Potential Surrogate Endpoints for Treatment Response After Stereotactic Radiosurgery in Patients With Brain Metastasis. American Journal of Roentgenology. déc 2018;211(6):1332-41.

44. Otman H, Farce J, Meneret P, Palard-Novello X, Le Reste PJ, Lecouillard I, et al. Delayed [18F]-FDG PET Imaging Increases Diagnostic Performance and Reproducibility to Differentiate Recurrence of Brain Metastases From Radionecrosis. Clin Nucl Med. sept 2022;47(9):800-6.

45. Galldiks N, Langen KJ, Albert NL, Chamberlain M, Soffietti R, Kim MM, et al. PET imaging in patients with brain metastasis—report of the RANO/PET group. Neuro-Oncology. 6 mai 2019;21(5):585-95.

46. Li H, Deng L, Bai HX, Sun J, Cao Y, Tao Y, et al. Diagnostic Accuracy of Amino Acid and FDG-PET in Differentiating Brain Metastasis Recurrence from Radionecrosis after Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJNR Am J Neuroradiol. févr 2018;39(2):280-8.

47. Hatzoglou V, Yang TJ, Omuro A, Gavrilovic I, Ulaner G, Rubel J, et al. A prospective trial of dynamic contrast-enhanced MRI perfusion and fluorine-18 FDG PET-CT in differentiating brain tumor progression from radiation injury after cranial irradiation. Neuro Oncol. juin 2016;18(6):873-80.

48. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. mars 2019;46(3):540-57.

49. Matuszak J, Waissi W, Clavier JB, Noël G, Namer IJ. Métastases cérébrales : apport de l'acquisition tardive en TEP/TDM au 18F-FDG pour le diagnostic différentiel entre récurrence tumorale et radionécrose. Médecine Nucléaire. avr 2016;40(2):129-41.

50. Tomura N, Kokubun M, Saginoya T, Mizuno Y, Kikuchi Y. Differentiation between Treatment-Induced Necrosis and Recurrent Tumors in Patients with Metastatic Brain Tumors: Comparison among ¹¹ C-Methionine-PET, FDG-PET, MR Permeability Imaging, and MRI-ADC—Preliminary Results. AJNR Am J Neuroradiol. août 2017;38(8):1520-7.

51. Cicone F, Minniti G, Romano A, Papa A, Scaringi C, Tavanti F, et al. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. Eur J Nucl Med Mol Imaging. janv 2015;42(1):103-11.

52. Verger A, Kas A, Darcourt J, Guedj E. PET Imaging in Neuro-Oncology: An Update and Overview of a Rapidly Growing Area. Cancers (Basel). 22 févr 2022;14(5):1103.

53. Derks SHAE, van der Veldt AAM, Smits M. Brain metastases: the role of clinical imaging. Br J Radiol. 1 févr 2022;95(1130):20210944.

54. Muto M, Frauenfelder G, Senese R, Zeccolini F, Schena E, Giurazza F, et al. Dynamic susceptibility contrast (DSC) perfusion MRI in differential diagnosis between radionecrosis and neoangiogenesis in cerebral metastases using rCBV, rCBF and K2. Radiol Med. juill 2018;123(7):545-52.

55. Choi YJ, Kim HS, Jahng GH, Kim SJ, Suh DC. Pseudoprogression in patients with glioblastoma: added value of arterial spin labeling to dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging. Acta Radiol. mai 2013;54(4):448-54.

56. Taylor C, Ekert JO, Sefcikova V, Fersht N, Samandouras G. Discriminators of pseudoprogression and true progression in high-grade gliomas: A systematic review and metaanalysis. Sci Rep. 2 août 2022;12(1):13258.

57. Knitter JR, Erly WK, Stea BD, Lemole GM, Germano IM, Doshi AH, et al. Interval Change in Diffusion and Perfusion MRI Parameters for the Assessment of Pseudoprogression in Cerebral Metastases Treated With Stereotactic Radiation. AJR Am J Roentgenol. juill 2018;211(1):168-75.

58. Liberini V, Pizzuto DA, Messerli M, Orita E, Grünig H, Maurer A, et al. BSREM for Brain Metastasis Detection with 18F-FDG-PET/CT in Lung Cancer Patients. J Digit Imaging. juin 2022;35(3):581-93.

59. Peng L, Parekh V, Huang P, Lin DD, Sheikh K, Baker B, et al. Distinguishing True Progression From Radionecrosis After Stereotactic Radiation Therapy for Brain Metastases With Machine Learning and Radiomics. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 15 nov 2018;102(4):1236-43.

DÉCLARATION 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

Ayant été informète) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour fintégrer 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 auvants 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 aviséte) 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 fattente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

l'attesta 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 : « l'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénaies que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

Signature originale :

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