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



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE EY SCIENCES DE LA SANTÉ

SSUE BROKEP IA million Arrenames lei e 1927 2011

• Inkasam de l'automità

• Dayende la Facilité

* firemiere Vice Departm de la Fattalia • Daywer (marries) (1162-1009)

(11/11-1994)

• charge de minimo suprêndo toyen • Regressite Administratif

H. SHEW YOR Fire CONTACTOR FOR MANAGE AND THOS M VICTOR SH

H TELEVER SET

M RESIDENCE PROTECT M HAVE BETWEEN M Vickett Green

H. TTECCHOOK GASTROY

Loc Milymour. Magnerial and Control of the Control

CHINAX ON NEIGHATES DE \$789 00 000 (00.0) time two general W. CALYMANA

A1 - PROFESSEUR TITULAINE DU COLLEGE DE FRANCE

HARTL web Line Challe "Leveldgue Instructio" la sengiale de III. LL 1900)

A2 - MEMBRE SENIOR AL'INSTITUT UNIVERSITAINE DE FRANCE [LU.F.]

washing of break Districted See

transporter hanging Morteus places

A3 - PROPESSEUR(II)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-IN)

| NEW Willesson | 100 | Baryli ol Pergépière in Entifet () eschioles | 1 5,000 | And well and a facilitation of the secondary |
|--|----------|--|---------|--|
| 410H MINTO | HYSE | - PM-to Depart Informative | 1170 | himing in authorities from minimum and aglique |
| - 17.18mm. | 0. | —ender discontributes destinate reconstituent and programme and the second | Vallad | a market are editor mente-toro const |
| Arting 00 Own | Miller | - Rate um Geneuntagier Stelleitrigum | 1430 | Seminarie Maternas, gymatase rudase |
| | 00 | - section in mark progli-product part of | | # ///www. systemgie-startmispe |
| AKDIMI CICHIATTA | 100) | - Bury de Medeure Informe, Oriental State National Confession and Confession | 23,01 | Entlant ; makes, the time in |
| | 0.0 | converse (control) | | |
| A COMPANY | | Septiment Mitters extrane. Stown is Maintle- withful runting. | 10000 | 7.101.4.4.4.2 |
| anticle rathers | HHI. | CTUM Tale of East ST/E | | Sussingle |
| | H | - Send to us optionizate a Hitchail convenience from | 4.546 | |
| Mesa MICS. Maria Ericlina | Acres: | - fulr collabory | 42.00 | Helebaye, Ernarschope al Celapatethice |
| SISSESSE APPEARAGE LA | α | Seryuma Satrature (Traffel by Instantory | | Gutterr Sufregriedt |
| | | - antinitistispe) want is abooks | | Control of the Contro |
| Minus NATICLE Despitation | HITE | - Tulout transporter | 47.00 | Exercise ages : Rechtstrangele. |
| | | claration in maketherapite / China | | |
| ATHRED LABORAGE | MIST. | - FUN HERED | 30.00 | Statisticus |
| | 1122 | Service de Bruthermone i Implie M. Termphanne | | |
| not manthame | FPM . | · Tota das Patrickapus ragandos, ruputanas et de la la englaritation | nm | Consumprende |
| Control of the Contro | 12 | Service of the processor for others of ending than to be Transportation of | | 242255 CH 0576 |
| TALIBRA CHARLES | Miles | - Rideria di Giogra | 47.00 | Immunichere (sudder tricking year) |
| ACTION OF STATE OF ST | EE | adoculars Chimeropolis laurences / Works Highed Det. | | The state of the s |
| | | entrangitional consent discountingly (Regular tive / Navalta | | |
| BACHOTTTONAL | HT94 | - Fisher trappoor in great if the fringer of Child | 12.01 | Sauto estaturação Reputelegio |
| | CT. | hadigt de fechenche por las Palaches et d'apple. Papal transfina. | | Cathor : Legalidas pa |
| MINESTAL FALLY PLINS | William. | · Tide in Binkerw | 44.25 | Deligie of these bullen in account |
| | Hts | administration of the District of the Land of the Control of the C | 1 | Constitution of the consti |
| WW-0816A7746C | min. | + The Plange is + 1981, Activities recoverable. | 11.07 | Red Ving V ++ transmit mylcimia. |
| EWS311245000 | - 0 | - Dalle de New Inpulstante interventionnelle i litarité de l'Assaulerne | 27.00 | Sutton delical |
| BREAD D ROSTON | HIDS. | + PDA HANGE-ANTERIOR OF THERMAN | 14.07 | |
| Property and Artificial | W/50 | - Leedow in (Miningle) # (Luthyre) HACTEL de Heuristeine | | |
| HITTHE PARTY | High. | + ith represents with name a unitrarily | 23.00 | Pweignie datates, Addressor. |
| | (3) | - Local to the Assessment of Hillands (1987) | | College : Impoblantle of adulties |
| winter-volter. | 6645 | -1784 to reach and of do most process | 2100 | reschime diadaper |
| 230190300Fs | 10 | - Grades and Approximated (1994) and (1914) | | The state of the s |
| BISS LORgania | MARK | - Per-Managers | 10.00 | Salabye o human mutale (aphroximae) |
| 100000000000000000000000000000000000000 | HO. | Sendin (Trangerin) - trumpad ologie-magnet-typkamin (Wirest-Manub) en | -11000 | - positive virginia (unitarity) exceptioness |
| material was a | 1000 | - Tolk of organization floateness resolution (CV) | 42.00 | Carryal on Medicine Corporat |
| porter (Parist. | 12 | Service can they have modeled a transplacing Wildles (1) if | . 1000 | Enther consists for Christian |
| DIAGET FRANKE | HI23 | 100 (100 (100 (100 (100 (100 (100 (100 | 22.00 | Machine starine ; publicity to be |
| | IIIS | De vice Describer - Skind De - High School Reportant | | Extent : per ators of inchape the year agreement |
| BCDD Dielers | Hitte | Tolera Groupe Fords, leader, marginargie et De nationes | 201.00 | Chrurys Flinting, Reconstruction |
| 10 Page 11 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 | 822 | Service Chapter States of transits football (1996) | 44.00 | Rathwingon; Dry chapte |
| NUMBER AND LINES | 44/19 | + (No political) in making the property of | 1004700 | ONITRO CONTROL |
| in interest auton. | RD | Sweaman Satisfied I Hillian in hillsgratte | 48.511 | 7)18197 |
| er tag least arrested | 660 | a title in Connect becomes | 41770 | CIL-STACK UPON COMPLETE WITH AND LABOUR |
| MANAGEMENT AND ASSESSMENT | 1111 | | 900 | many subjective incurrent line |
| n. Arteronomic | 12 | Service Contaged a Trategorate parties and was 1119 | 110 | TO THE STATE OF TH |
| Ar distractions | Hill | - TID to Spheritals out the excitation of the con- | 110 | Schools Property |
| | HOST. | - Wein Mightstreetgik (Hover Highs) (tal) | | |

| BON HENDERSE | 20" | Sendini yang milikin ini memuri/i Scillarmay | yes actions were larged beautientile |
|--|---------|--|--|
| DESCRIPTION OF | 1699 | + File Type #1000 - Talls | STIL Newscope |
| ATTES EPHEODS. | n | control of many legis control or regard 295 percent. | 20 C. SILOTEN |
| recentary (64) | (40.00) | +100 m cytologies rightives, (GM Ges in 6) is stemplished in | thrir Street-girben |
| | 866 | receive to (lateral to great lateral alignment of great of the) | |
| PROPERTY CONTROL OF THE REAL PROPERTY CONTROL OF THE PROPERTY CONTROL OF THE REAL PROPERTY CONTROL OF THE PROPERTY | 1933 | + Kilkoly Physite Discressore | than the minimistration and straining |
| and the second | 61 | Section in Extractin Francisco in House Insula (188) | mista |
| New Last Like Co. Manual Sales | 1441 | · Fland gradety apic works upon galling | sate piperale |
| | 865 | Section of the experimental Value of Page 1 history | CANCEL SECTION AND ADDRESS OF THE PARTY OF T |
| DECEMBER OF STREET | HERE. | - Tille (Irpanier Digetyatura reignate Carres arripulate | ALC: Westerley |
| SHS-5W-F-IIII. | 96% | Service in Microsophic and Late 2 (rights de Managerie | -117 |
| COMPT TANK | 10%) | + PSy of Authoritocom of marganite Social in concentral in | 1994 Chiergiespockers, nucleit exemples |
| 0 - 111 - 11 | CI . | - New distriction reconsists of the frame between the Maria | Bake datase emilie |
| MARKY YOU THE YEAR | Miles. | + KNO de Pappini l'Incoccision | SERE Chargo of Departure and American Space |
| | 100 | - In take the Difference by control Chinese with Asia | |
| thing CORNELLY AREAS | 1079 | - Kina is Roll Original States, Name | 9422 Parties tales and the |
| 0.00 | 100 | - Service de Physiologica (u.C.) gobore kan brasilación (n.e.). | |
| my confillator | MIRS | - Divide et cos-ciris | 10.00 30-residenceson |
| SALES SECTION AND ADDRESS OF THE PERSON AND | 10% | - inv. fits of the engage and on an interest curve of taken (a) | CALCULATION CONT. |
| PROFESSIONAL BANKS STORY | 1050 | +fhon Erap: | MAY Mercensylvan WCCHI |
| reserved the second | 63 | Service in Factoring (FEED) (A CADADAY) | (cots kungos) |
| DARGITIRIE DE | 1070 | + Charle Depart Courses | GIII Aranes Inter Bran (William) |
| The second second | 41 | the role of the broad or transmissing to the three parameters and the | Dechelicker |
| hiddensky | 1070 | · Faction (*cs (*actualty) (*cq (4s)(*ett**-4s) | 18.53 Ameliantigis their fan Palitie |
| | 14% | Service Character who a microscopion from price (444) | Committees such swap for each |
| | | | Agre strepal |
| CLUMMARY MENNY | M95 | +Un the mixel/file | MAIL WORKER |
| | ecc. | General Westpation District (WK et al.) | A 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 |
| DEPOSITION AND THE PERSON AND THE PE | MINO. | +18 other highs the are import the defining as | tota berovskirologi |
| CTIN POLITICA | 10 | Service in Control anim / Int york Conf | Taire indicate the country |
| PERMEANING. | 110 | + Photo Barrang H Farma State | SIES PROFESSE |
| Committee and Committee of the Committee | 65 | "Service Restricted Philosophy Materials (see | over married |
| COLUMN TO SERVICE | 1071 | - Dev from al Chair III Tal | ALL BACKER |
| PALE STATE | | | ALLE MERCHAN |
| DOM: UK | D. | Detry Osystatia Grand ED -803 fools assumente | AND R. P. B. S. E. |
| REAL SHAPE | *** | + Dis Greating - (2.13) | 18.51 Service-Unrestado |
| | (1) | - No. Etterfelsingen up of Enforcements had be- | not there : |
| CHELL PARSO | \$16 | + Charle Tark: Capp 1818H lapte | 14.02 Consumps Disable of Tribbing in |
| en ancemius ele | Min. | Service in the Constitution of the Engineering | referenceptor conto all'eritation 17.54 (CANDO Tope Males) |
| Mar with the second state of the second | 11 | Taken waters | COLD DESCRIPTION |
| ALMERANCH III | 100 | - Fibria Diggini Nazyana | AND DESCRIPTION OF THE PROPERTY OF THE PERSON OF THE PERSO |
| COMPAND OF | | | 1011 Linus Ottod politicana appe |
| | His | sample fill figette hamatikus turnesus eteleni/18 | 200, 204 |
| Section of Company | 4483 | - The wide disappears fiction | SATE DESIGNA |
| ALCOHOLD BY | HEL | - School & Picker of A7HQD & Action records | **** |
| HYNCHASERY | 100 | 4 Nove Papare Hermania | SEXT STREET, S |
| Service Company of the Company of th | ti. | - make it (fought) and a county in the highest transporter | AND STREET OF STREET STREET |
| WHENCE WIE STEEL THE REAL | MYG | A Side in English | ARRE BEIBRAGE WINNESS THE STREET |
| | 44 | - searces in the first of the constant of the | Attended to be bridge to a pay |
| Hami Haredii. | 1000 | CONTRACTOR AND AND ADMINISTRATION OF A STREET | SEEF CHILIDENHOOS |
| | 440% | - late der mark greden, wurdt and war mit we et franzillatura o'e- | |
| A DESIRE PROPERTY. | MISS | + F Nove Detrologia trace (blan | 1576 IB1cgetteroya ninki-soukke |
| A RESIDENTIAL CONTRACTOR OF THE PERSON OF TH | 164 | Service in Delivering Transport (News Asset) (New York) | |
| SHESSING SHEEK | SHART. | + falsi (New faltering) e | 87.65 Histordigie Prestyana |
| | 40 | Service Principle / GWI | Typics ellewising a |
| AUD lieum | 1006 | + 681 (mither stopping + GVA window + 681/Febb MT | SEET Parkings introduced wealths |
| ANI/Adv | 376 | +Drufflagate: | 40.23 Indirigate representatives |
| | 34 | Service Property Victorial Land Constituted the | reteducal |
| ARROR I WAS | 1670 | 4304chappea | ALLE SUBSTITUTE AND ADDRESS OF THE PARTY OF |
| | 905 | to the first or a moved over a transferred title | Systematerial |
| entered. | 1615 | - YEAVALT OF BURSH AND REAL PROPERTY COMMITTEE | STEE SEASONERS |
| | HT. | - inside displaying a second right flat | PERMITTING |
| empired : | 10'60 | + EMPLIA RETORING TRANSPORT | GEST PHANTAGE PROFESSIONS |
| 10220115 | Trex. | - which that the extra property to characters. | |
| PROFESSION AND ADDRESS OF THE PROPERTY OF THE | 1446 | + Christiania thiroconditiograp (activisación) | The President and President Company of the Party of the P |
| | 440 | may be Kharde Name and American American | Harris surkis |
| ATM MORE | MAN. | + Fire Village of Anglas (in William) | MALIA Diseasitiveds |
| | 26 | - Deryclas Deryclas Helius para i Hilland da Antagonia | |
| Charles II | 1015 | | 1818 Johnson Bloom of the |
| SANIE PROPERTY. | | · ESOAN MARKET STOTAL STATE STATE AND THE STATE | 1414 FERTINGS PROTESTS |
| | 63 | Addr. og a Dette til | HAMMADON NO. |
| | | - TO COLO DE PREDENCIA EL PRESENTA EL CARROLLE DE LA CARROLLE DE L | |
| PROPERTY CONTRACTOR CO | 10000 | # 1500 dictared yarkgon ethical from himself. | JOHN MINISTRACTION OF THE PROPERTY OF THE PROP |

| Sales es exhauses | 16" | service inspitaliere as mother/sussition | _ | autorecturious are est instantai des diréberan |
|--|------------------|--|----------|--|
| of basin, stary-fit | HAME | - XEX by Midward Control Mygratics, but refers, inductions. | MA. | Microsophia. |
| | 23 | Districtions (MRH23) | | |
| | -31 | Service de Fournétaliere Rottel Hustagierre | 2111 | |
| MATTER STATE | 16274 | - The de Countries (section) Cette bridge 17840 | 20 | Mintestage |
| | 14 | - Nation to wight days of the at the replacement of the r | | |
| - HOUSE WAY | 540 | - State to consider continuos - apriminare y / 1445 | 85.24 | Miller Manifer Westerline |
| Vol. Complete Volle 1 | 1073 | Darrico dei Helados rifectiones et praesida (ME | 2014 | Table School Communication Com |
| Other parties, 11ths. | HATT | «ЭК є подпест» в венений колительня (с сетт, пограбов. | | estieccument en utes turico |
| | HOL | Tarrina da Nagrirustra Visitada i Hispatificiada (Op- | 5,752 | WSENGUL |
| emitters 4 | H1044 | Finds to the colony of the table to the colony of | 554.65 | Hetryleige : |
| mini 1.wOR | 11279 | ->er challele | with the | Introduction to the Land Association of |
| Product Printing | 4417 | -Suprovide New Core Madillaron report to Weller (Main/ 1995) | | The state of the s |
| instrumental formulas | 1145 | - 76 a.u.a. HAdric yar Mystorius at tip Adulastions | 林花 | Felderbre Pfestigue et Häutsgratter |
| | 12 | TOTAL TRANSMANA SERVICE STATE OF TRANSMAN | 23 | |
| SCHOOL MANUAL | Halle | -SATING HAVEY | 6.0 | option ascretistique example divinguistre |
| | it. | Traductane aim aidalan menge (WH) (A estanta | | ACTUAL TO A STEEN BY |
| Math#1209093; pm! | 8374 | - New ca. Heda, in Film to Magnifeldage, Solitizat, Zabasterlage. | 9535 | Endocttorial W. shalles at regulation |
| PANEL 40124 N. 2010 | 11 | Districting a 17-finition | | trankatere: |
| | 7.1 | -terms of the ferromages, children control (Art. | | ARTHUT AND I |
| First July 1986 summer | 4419 | - ALE CIRCLES FRED TO TO THE LINE CHESTER . | 4144 | Gentlerge |
| | (12) | Tenne in Certain partitional his safety | | |
| At 1012421 Genige. | DP _{in} | r than in Company | 1471 | Bassa speciality of the logic to shall control |
| | a | Derring fie McLingra branner. Deriver a chinchel die belletze ben | | |
| | | - from processing a physical processing | | |
| Tree state of histories | 11172 | - New york educate http://www.fftsprandups.fs/orders. Deductionings. | 9016 | Cruitor trologia, all alors on materials |
| | 14/10 | Untiversity (United) | | minutors. |
| THE PERSON | 200 | - Salvitor & Endautysruppe, Mataba. Katatope et mutatoschala) (196. à 196 | 0.0 | vi-nii-1 |
| VALUE OF POLICES | Ment | - Hill & CA PRINTACE IN TRACECOM | 24.55 | |
| anni della di | HIN . | - Service de Léné atrologie (Namel Hèpétil Lhi) | 100011 | district and the second |
| em ekser | H104 | A the glariest relative the grain state acceptaint | 115.11 | Objektivelin minitestrativ |
| TENNENSES DE LES ENTRE DE LES E | HAVA | - State in the first with rate - option rate (1981) | 40.10 | Transport helds foreign of the eff |
| 25/07/5/17/5/17/07 | 43 | Tarriar fa Historia from a distriantina Corque (INC. | 2017 | man and being polytopic copyright. |
| onen vigla-c | 8110 | And Courte | 100.00 | and representation to obtain the contract of t |
| A Salar Salar Salar | 44 | - Lamba magata 1 - Stumbass matematically - Salayin 190 | 75.00 | (Bright) and the section (1) and |
| to M. Photo | Hate | - Six modern data year to Periodia | 34.77 | MANUFE . |
| | 64 | - in many in way that high or square you should be bright of Fig. | | |
| and I installed the state of th | Heli. | +3A f (Nors-withmargin) | Will | natto i resido Web- (Heise) |
| | 14.75 | richim (Mestologic) CMO | | |
| Description (white) | HAVE | + SEA OF PROCESSING SAME REPORTED TO A SECURITION OF THE SECURITIO | 2011 | Professional Column additionage |
| | 177 | - spiece decirios projeta 7 e l | | (Spring ACTS to ASM) |
| ANT HITE | HETE | -Microthographic interaction methods, transproads- | 10,74 | W1998 |
| | 1676 | fanla b. Verydwiede at Dermandag b | | 5.277A2 |
| | -7- | - Landin in Chinesia Desiration (Natural Alpha Sit) | | |
| ARREST MATERIA | 969 | - Alife (riddler-chlorig kalide HAllande | 16 14 | Milero |
| | a | Daming de Federick I. F. Hopfiel de Hayfagranno | | |
| VPRT 1 INV DOC | 4119 | ANY Certail of the forgotic policy side | 9104 | righter (1 kinnight vorsteker) |
| | 87 | Carrons da Consensa valuadat a el La Tratophamutoro estaba (1610) | | - PRESENCE |
| + 64 thirth (c/4+) thirthe | Mark | - No. (Naghiy | ,m1,77 | Automo |
| | 11.55 | - Cotton Disposite Nerrola National Values | | |
| alle Marie Control | (4141) | Direct to Microscoping Charge at Ministrative and increases which | | A 14 - 14 - 14 - 14 - 14 - 14 - 14 - 14 |
| STORES DESPOSED | tiet. | - Sky to many | 46.10 | Address Adduptives the particular |
| | 4 | Laboratory to Studiento perdude el precietado (1907/1110) | | |
| gatte. | 400 | - Little Control of the Annal of the Annal of the Annal of the Control of the Con | 414.50 | Result teachers |
| SERTING. | HERE | The confidence appropriate read not be as an extension. Engage modes from a propriate of community of | 20,17 | Be nutt venesance |
| | 11.1 | iersia di fernaziaca (1864) Orf. | | |
| PATRACAUX PORTOR | 100 | -Par is Paper Clocketta: | 10.77 | . От этременционня и породожения |
| 155-200 (24112) | 800 | - Jerobe de Cineria de Novembro de Mante de Mant | 11111 | Section of the sectio |
| HALDER 540-64 | 11254 | PROBATE AND THE PROPERTY OF TH | 87.52 | Cercurings / Saluthinaria |
| SCHOOL STEEL | HOL | | 47758 | runtet i medentlede |
| HEEF MANAGE | Mark | - MY 11 08 MY | 14.15 | manufacture of the september |
| - Company | 14(10) | - Introduce of the Annalysis Francisco Barris Science of Party | | in the semigroup of the triples the legisles. |
| Vest-174 (14) - 14 | 0.015 | - No. of Art Mars Warrants - options age / Set | 40.14 | THE SECRET PROPERTY OF THE PARTY. |
| | HOS | The said of Managary come and Vernanday of Street after | | |
| With MARCH & China | 11114 | - Nation Following Characters | 91.22 | Personaligia Addressorya |
| Party Fabrus C | 11.7% | - larete de teaumekigis / Heuvel Afafran IVII | 111 | Should be a second |
| troop of the same | Hille | -Ben in Commercy Colverns | 5431 | Tyrescologie Brotheriese, Patentings |
| AND DESCRIPTIONS | | TURBEL VARIETAR VALIDAR NO. 1 | | the fact that all the settled |
| Ass patricipations | (h: | - problem of the control of the cont | | Mid-Mo |
| MARKEUT LAURET | HEN | - The d'Enter Hamatriage | 10,11 | Himstrigie / Durulanier |

| MODE of Persona | 22,0 | Derkfore Hagestaffers pursuited (Localization) | (2) | ua-vaction du Conneil Hatherat des Universitä |
|--|--------|--|--------|--|
| шыла (пит. насняяваря | 400 | + (My of Temperal model on an interpretation of the same colors | 99/00 | referencements are radio-company. |
| mentality. | -000 | On QUARTER (Charge) Contribution Chargest (Plythol Chargest) Only the Advances | 65.14 | innenis; z er nyweste |
| | Salt | - Lastrander de Ferranti Nagle es es manazott es Alvindorda nos. | | jugata hirisgrap) |
| PERILI Feet Marie | 114 | CROS disposit equiloge / Teatringtony Demograms / SNR, SNR, SNR, | 951 | Talery Aranimienta Personnist |
| SALAN SALAS SA | 16 | modern die neemfelt in begin - whole motion in the number of 1944 | | Item mirror |
| WENTS A said | 384 | e Depiter de Misse adages (Parieté de Realisaire | 14,22 | Physiologie (soffee) undapppal |
| | 780 | Other destructions of the control of the contr | | |
| OCALI Harber | 1864 | Provide Serie rullings of Serie surfaced. | 6624 | Signalistique, titlemergue Mathabeet |
| | 364 | - (Accomplinate Alexander Agency September 1945) | | Territologies in Communication |
| ALTONIO SOLO | | - All emergings of retromption / Avenue do AAA-dee / AApin 11a1 | | ingeton himselface! |
| VC2MATT First | rint | CPD's programs. Representation destinates / Santheuntrymans | 16.12 | Performan |
| | 14 | - sender de Manhaetor settiksik (Nover Wilpha) bil | | |
| ACMITTUDE: | 204 | One ide Plantaux plummataloge Lient, to activate logic et Plantachinge (syrke-and diller) 542445 (not | (6.21 | Spital Plantautibe forderentale |
| WEIDOON AND | 1891 | (Nora discovered or arrantists Legal Antistals | 60.60 | tautovina |
| | 142 | Sanika da Cantassija i Humal Hartal Did | 17.75 | |
| MODER Brans | THE . | Preside Steader to contrade. Gridertubege (SPE | 11.21 | Harristage |
| | 42 | Sarrice de Herrichag e Bulgos et franzois Valunt H. C. | | |
| MUTTER THE HE | 464 | + One things shaped de Ministel Cod | 12.12 | Marine deserve |
| | 112 | Saryner Ad Chicarpte Manager of Digestine (MIC | | |
| HENERIOR INVESTIG | 1000 | + (M) of an argenty | 41.00 | Half-Shr Harter watere |
| Value in addition | d d | Sente di Malagra Passacio di Inageni Principe (CD)S | 1955 | CONTROL CONTROL MARKET AND A CONTROL C |
| the next | 142 | - (A) / Amazote Carolini da sezzattarispia / (DA)C | 41.00 | Processal (Control of Control of |
| la i de | Airia | + Oh r dissert the recognition from the Section 1 | Milita | Metr/Schge-Worldto |
| 111111111111111111111111111111111111111 | 466 | - stroke arrestolatore and Americania (Phayreir - No | | |
| HMM HEAVY | 1184 | - Mind Project | 6.70 | katthurgin et langrele militiere |
| The state of the s | -90 | — стойтей марет н-спорой в этобительний жиний остана. | | (toplar chape) |
| ME MARKE OVER STOLE | 411 | + 00 cut in the electric and the global confidence of the | 1400 | Andlings |
| 11.57.66.17.45.113. | 1000 | - STOKE As Combingly (Reserved Myster) (4) | -9500 | was 100 March 110 etc. (************************************ |
| Mar Classic Artis | 1004 | Fire de Buttatoje Torizanie | \$1,21 | Drame lie appare sally magnete. |
| MARKET COLOR DW | in the | A resident de l'Obsanção Horosofique / Aprileo Méciona Tielle A Para Francia de Laborator de Residate de | 12.00 | Peddal to |
| WITH HALLEND CRAME AND | 55 | Same in the Pacific or A / Sport the Helicipyon a | 200 | Page 1 |
| CLASS A Theory | 1004 | - Pare of Government / Germanather annuration / State O Security | (0.25 | Processor, Hidwinsdorgung |
| -55-55-44-14-14-0-4 | 142 | George de formation et de sectatules empéricantes des proposas de la conjec | 111.25 | Spring Pedador Springer |
| | | Taurie | | GENERAL CONTRACTOR |
| West PORTETTA Where | 189) | · No e Hapata (Agawil de Ellista) Deé | 11.0 | Directora tiligasi inte |
| ESPECTION (NEW) | 142 | Sarake du Chilippe Mosalele et Digusiese (Asspel Hanna Cad | | SCHOOL OR CHANGE SHALL |
| TEMANY PARIS. | 3004 | - Para das Nadoregras d'avedires, l'esserapais de la transportaine | 11.11 | Desire Besie |
| WITCHIST. | 9 | Service de Chis arme Macalake et Digesche (nouvel (Ashia: Chill - 1/446) | 400 | Lancimizate: Provintenze |
| | 10 | Distriction of the middle of t | 100 | Date: Carteriate Dropa |
| 1467:tn/// C | .100V | 1000 | 45.10 | carchologie i loctori fregia |
| SEX-000000 | ig | Deng fattert de reséaut y ortokranges | 2017 | Specific Generalities Chapter |
| HIDE-MILITH | New . | - oh/stagestess/literariassatiling/arm/mak-makit | 8811 | inentificings-riterious |
| | 197 | a resident finderptible en trabbelegyden (trabegleste) normaleren. | | subdividual disagness (sotton = largue) |
| TAN HAT AND | Neic. | + 0% r di AMerica Circine, Horavoringia, numbro, Habronivorigia, | 64.18 | Wirthin |
| | 466 | Machiniago (Mathi: 3 | | |
| Similiferents | hue | - strater do Nederland internal on type That (informs do Neutropeans - (Als Titro on Cal | MILE | Harriston (St. |
| Partial HONORA | - T | + make the management of the second and the second | | Haracal Do |
| TOTAL PROPERTY. | 1000 | +)Mr d= NMccts | 6609 | WARREST CORP. PLANS OF BUILDING |
| 100000000000000000000000000000000000000 | 116 | - major de datation e Paris, conseitance d'Ingresse avec avaissable de la | 1000 | criterina apotecina a tronuo. |
| | | (Marcanales de Trodovis) la Citatad de No. | | |
| HARRIST HOUSE | | Filipatto) de Habeure Legale / Para Seide Hadeure | | III. T. S. |
| Date H. Completon | and- | Marylet interagles dayet on institutes in 11 billion (unsets) | List. | there receives apprint |
| SUSSMICHTUN. | 189 | - Moder d'expansion déroite e de ced écologie de l'écologie de l'écologi | | |
| PRODUCT. | -the | 4 Office de Marcelle | 45.11 | denimber Mange makeriken |
| Wall wood | 1000 | Objection (Chicago de Chicago de Caralles Seudines) (1986) Objection profésion de Chicago de Caralles Seudines (1986) Objection profésion de Chicago de Caralles (1986) (1986) | 11/200 | Valuation Address in the |
| N#X crops | 1000 | - Fig. 6 de (All corte y Adécile de Tiganytae) #1 | 0.00 | (re-may observe) |
| TOMAN Desails | 100 | · Para das Ratingagas d'assal vas, hagaragues et de la hamabahadan | 53/75 | Destroment |
| Description of the second | Salt | - 10 NAVE do 12 in creto galantes en ingrafan Livi | | Later allower |
| | 484 | China chatilizar pri sur qui pri de Parcel Che | 54.51 | Patriatile |
| thre historial appoint from | | Chia a Control of the Marie Property State (1) | 1.5 | THE TAX TO SERVICE STATE OF THE PARTY OF THE |
| three middle class and a service of the service of | 962 | Saryna da Pankar te / I hagtal da Hazian ter a | | |
| Here Mistalius, appriles Syme Mark IC+ Sallenne | 3494 | Corona de Persona / Impriar de Mariamento | 0.01 | Next replaced imagin in machine (art. a) report |
| Walter Street, St. | | | 100 | Santranie el irrage le rudia e out, al repe Oprantiga Castinopa ; presuma el rasi |

| ROM at Prayers | 63" | Service Respitations outroditor.) Laudinettes | | nar section du Cornell Matienal des Universités |
|--|-------|--|---------------|--|
| ∆j¥¢Aires# | -1514 | - HV c. de - ports PA: méditales y ripara probaje 5 vezi | 41.11 | (persistralegie |
| demand by | 30% | - service diagnosticality (service) Appropriately | | CANAGE STATE |
| Artifatisekskelik | 1000 | - Mar the least publique of hard appropriat | 46-14 | Company of the second s |
| | 441 | - 1 Police He work Enthloper Lindy Exit SS | | STREET BOOK OF THE BOOK OF THE PARTY. |
| | | - HETOS STAR ALTOCOMULA (WASTER) A RAPITA (H | |)springletengree) |
| taciment indition | 100 | # IW inditional Constitution of Letters Whole | 13.76 | 16/16/37 |
| 11335-1535-1515-1 | 350 | - strake de chirages strang tare) novem internation | | annan Saran |
| time stable in the | 100 | - Hit Arte optic Settler militaries e de manicipagie J. 1970 | ALTE. | appropriational is |
| HE'S HIPPOST OF | .137 | - strake dispositional gradient Westelling | | 1100-000 |
| WHEDSTERMS BOTH SCIENCE | 1109 | + Mais de Encigia | 45.74 | Sentative lead on and apparel |
| | 94.0 | - Fernand rate (dog not rationly or / formal effects) but | | |
| OHERET FRANCE: | ((8%) | High Litterman Adams allert, 1996 udas / Cartile unt gedant | (0,01 | Bertteit |
| THE WAY WERE THE THE THE | 0 | Danning the Panent mercent manifeld a trend to the confequency | THE PROPERTY. | AND DESCRIPTIONS OF THE PARTY O |
| Wine SCHISPON Carriers | 100% | + Mark the Englisher with the validation makes in | 19.24 | Pedapaychistrie (Austratique |
| | 0 | Sarvice de Payche des auter must distante et Adalescento J. (C. | | |
| SERVER SHERING | 5890 | *PawTeiwaltte (ETD) | 45.73 | But there for year begre |
| | 1400 | Taroka (1966 Here la president ut se Ortogon sarmo fazzala) III | | |
| 88864TV1:00000F | 1000 | (W.e. den hatter oplie) digere van het en geher en de 14 maant voorsten. | 1991 | ment were ringe Africa box Additioning a |
| | 9 | Service of Heiners Searce Covers cape et al footstation multilisee (III) | | Option : Michaelafiegla |
| SEE IN WITH | 1000 | - Mix de Midde fee Herryk, Mechanologie, Ecottilies, Poderniorogie | 10.0 | Humanity |
| | 14 | Manufating e (r) 89(2)) | | |
| | | Service the Historial Magnet Historial de Hauteppe in | | |
| Circums (emberse) | 1000 | - 1900 styrilla til sprigti ste state prikt ske i großerwerz 1900 | 25.16 | appear Whitey to say 1010 |
| | = | Satrice des Maladey regestations (IIIA Plan textologie ubbilgen (VIII) | 10.13 | Min-Twice Ways |
| ywe missens to become | 1000 | - We then (H-14) | 45/17 | Marriage 1 |
| and the second s | 53 | Sarry, a de Henrichtig e / Hoete de Hauten bir e | | |
| ##4 (1,21 3mm/H) | 54900 | - (We d Wafelite | 40.15 | Contract Con |
| | +4, - | - HINNEY A MOUNT A - MARY THE PROPERTY OF A MORNOWING ME | | (trassettime) |
| PELYEN PRITE | 1104 | # INV e do Seen publique en paral approprié | 46,19 | The production of the producti |
| | 949 | - Major to the Same Fried (see) recommended to the process of the same state of the | | represented by the blanding |
| | | WARRY HESPIOLESUS | | |
| 11-11 | | "Labbreddire if Dobbertenne w. in nathe pate bane in Alle feel die | | |
| er en en en | 1000 | - Mile de Midreter Limine, Humanologie, suntièse, Foderchelogie, | 53,27 | March Public transcorriga |
| | 140 | Martinage 04 mill | | |
| | | Derena de Majazira (riaria, Diglata a. Majadas propazitivas) C | | |
| Ana = 100cms | 9000 | - M.v. de Payellan v - in carry woods | attit | Tegeldanile Classifies |
| | D | Samme de Paradinas — d'Al germas, de Salabrel de | | |
| | | Psychilia matalogica (hipta Out | | |
| page is a fraggraph | 2014 | - MY de Manife | 14.18 | Mingle enabled to dust be requested. |
| medrane | 401 | Controller de Smalltibler et de Primities i appules d'applié | | et de la laproducción franchi d'odagenes |
| to the Phones | 1000 | = 9% e de ségraçõe | 164.64 | days respect apprehensial many measures. |
| | +4 | - minelity do within our mater or chedestropic on ghilder by eylet plack the in institution. | | |
| SERVICE CONTRACTOR OF COMME | 54900 | - (Windle general this profession) - (Extraversingly Francis | 11.19 | Office of Months and the |
| | +4 | - make in watering terrors) was a Catholic (18) | | |
| West performance | 11694 | # (We declarate play dayer on, what quester is in consymmetric | 42.19 | things gwons |
| | 949 | - Hindry de Calcury's Medes é en le Your plantaire en la region (1941 | | |
| 1.5000000000000000000000000000000000000 | USSAU | - Constitution for extense in 3 december 14 and decimal many | | 30-310- |
| anne in sim barber | 12004 | - nyr the mate | 44.31 | Marriage |
| | -63 | - Hotel American plan (Highwaie Haurogiante - | | |

Care - Constitute that take (braves) when tendents thought be according to the sold are shall be because

| | | AIL + DUOFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVE | HSITES |
|-----------------|------|---|---|
| and at Infrare | 446 | weretres Harginalleis au mothur / Juza Rentlan | ease-cector du consilhations peruntamente |
| at Wik i statem | 1000 | # (We have built of any or - photococks) his | 46,37 Athlurine 5 Olimba |
| OHORIS SERVICES | 16 | - struky do sismyakizetti i ilia | |
| HESTER Flerens | | PANTECHE RESERVE | #1.37 Sedio Interdige |
| SWLVM D-N | Э. | - Main Teles Gea Geograph (Conduction of the Tile Section) Main (Conduct CO) | PECS The minchane Pecse, on this contact, Attacanage |

or indiging (Notice) indiging the county content of the content of

Co. Cle li datte (emissorete

^{%: 90% (8% (}Bagramalitade Nam) on 1977 (66) Ferramanie de Falle)

85 - MATTREE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENT HOGRITALIERS (MCD-PH)

| man et to fronte co | services Hagitalikes surrother / cursilentise | saus-tectron de succest numbonoi des distantes estés. |
|--|---|--|
| Net Attacet | y refer di magnete. - es miles de MAN el en martini en magnegor de malde dute (" manu- | ALSO PROMOBILITIES TRANSPORTER |
| NIN ANNE DETROITEMEN | OPERADA MARINAUTERIA - Grath IV Marinocology establise (1907-1907) in History (1907-1907) | 40.22 Sharasadagia fundamentaha jara massisya (fire)-ris and margin (principle and margin) (fire)-rise |
| KSOTEGANI PARE. | e (A), e de que la liter productione, plantición (de 1 con) - contro de Méromany e-marginament, her | this appearain |
| True 2 MATALANA Sulmin | Plant de Spanie • salante france (Magazina Lendrin) e / Section Miland (Led | 17.35 Territos tiplan ladegraer |
| NOMES OF THE | (By x of Fragistie | G-21 Bayty) representational and bases |
| ministro(Aire | Terma de Medaure mudante aj Imajorja Makaziaria (1997) i Bria de Delazia | Veries) danzani +=::: Danimole et Baniage tambazzanie |
| DATE Page 4 | Laurenteille de Zonderne e. de Ondere (nedeza en el 112) (Principle Déclarie | 25.25 Belleristage Serbigle Appete (Explicite e |
| | hradiul de Deplaredoche i l'apprie de Madaure | Colleg Declarations Mindiagram to they are |
| me waterwider | e mer de aktiege Laurentein de Technishen er, an Nyasturia yang aktibi ings | and or interpret |
| Lamenta Acros | + Prattal de Perox telegre / Faculté de Hodouite | |
| SXX (F. M.) FRMAN | ente d'angon | exit Accesynique es modelection existence |
| NEMET INCOME | Tarres de madante mulabre et image e-tolaur et a 7000 colo de Santin | 41/4 Properties |
| A CONTRACTOR OF THE PARTY OF TH | Lazznalul e d'ermanakage trobagage i haznel mante de f | and manifest |
| ATTAIN: NO.P M. | + Other of the agents | A. U. Natirely Mitting of a state of |
| | + Moder of magnetic a miscommont for Hell | gerting-field of |
| tres (Thi I a 47 dee | A DATE West Committee to the Committee of the Committee o | pur terroringe |
| MALON STEWN | 1957 de Biscote | and combinings between |
| ALL PARTY OF THE P | - Wasternate in skill dis-attentials coperated (1988) | (Marcen Stangages) |
| abetor Hainas | Provide Delegae P | 47.27 Herandzeju tephan biztungal |
| mitative Eppe | (Por discussion) | 45.22 Engity/spyres/menasters//www. |
| THE R. L Stations | Olive Understa - Market allerte (Market of the Carles) and persons Tarres of the chronical computation (Market by Carles) are | (E.22 Territoria) |
| nie corodistribale militale | (Note Martin Wittedfull control to the security is Service that Manufac magazines (10 A Man New Shipton (10 Martin) | 2124 Dept. Pelkone ecolore |
| ALI SCOOT Armed Basin | Pure de Colonie Lagracol a de Socianne et Socianne recocche e / 900 | #1.51 Dictionary landage managers |
| escenty impulsystem | - 1957 de restricible médicales - nomenoningie (1961) Cambre des Materias referibasses (4,000 billes) (1965) | ALTE CHAPTER STATE |
| H-mor inchapter | 1007 des Option material generales, infrant paper de de la resonatione en palare de l'attraigne (des leur en l'Egrothe d'Al) | THE INNESTRATIONS |
| Fert Mare | - Distriction (Assert) - Construction for Many Courts of Confession (Asserted Malays) (Included Malays | ATLIA INFORMATION (CONT. Websylvins) |
| Welland Walle year | i Mir Wertini (F)II | est thent |
| DESC Femal | - brinder de destrideg i f eliptan de ekstern perm • Pous de fantación | M.M. Sudanestratique miturare |
| Year DIADIC irra | above your first or thirting in conference a flow there do fait about the participation | MAI Problems |
| 1725-X414100-X-9 | Sarraka da Pinjundag bi at a Coptota Bata furnishme bay/ DDPD | TANANTANAN ARIO SALIMANAN ARIO |
| 44 W 7508, ISA, ARCAMBAN ALID 44 | (Not the Endez) of Carrier Service of Marie Carrier of Marie Carrier Service of Serv | IRCS Prince and Language of Carple Security Carple |
| 12. Th Terass | Per Televicias (CTD) - cerem y las projection (Cleary) (C - 2002) (All this are not refer to | 66.24 The analyzes blodestrate a decess, attistration |
| CENTROPHIC CE | Pica McDiferia | 45.21 Feinstringen naufige (obereitsbagsag) |
| data i i i i i i i i i i i i i i i i i i | Lann, as Paranto prived the Myschings and any America Sectional Section 118. (Notice the Physiological Paranto Section 118. (Note the Spychological Conduction Control 1. Provides the Physiological Society Contr | N.M. Fryskingeligens skrippel |
| CARTITIES Printies | Over defentie Leanule e Welffell ou Vourges (VIM Hat of Caralle | 45.77 Seniorokoje Ventogie i spielne ikiajskostre Opinar Deckertungia Wrotogie izokoj suje |
| SWIEN MESTALIA | One de Pelindage (harantee Tarme de Pelindage et al Contrattum (anglicese les / 100 | 44.13 Philodogie apten and apparel |
| HZ Virgini) | Pyle de Statution (Herkuder) (SCHERTERDE 15KH | 47.23 - Maradadagia tanbara minas |
| HILL WARNING | 174 A Banto | and upon waterings-intigle: |

| HOF of Friending | CS* Service Hoppingles substitut (Localization) (ASS-dr M 1992) | Sour section du Conneil Halland des Universités de 60 - Majorité en Eustre (1975 à Majorités) |
|--|--|--|
| - Charles and | - California (se de Barrisonio es promataglecima de CBRO y ele- | and state of the s |
| WARRY BUFFER | Policy de signification in Autorier - reptarbassique (House) Policy de Mandrier (Lecture et d'anné policy (Propies de 1984) | 21 IV THE HARD BUILDING |
| Mina IIATSA'I TATTU GAL'A | Bullet I Supplier Regulate the Martine of Control o | GM Strategics with the conduction |
| Hotertartie | A TOTAL COLOR DE L'ANTINO DE COMPANS DE COMP | GRI Bertserney, realization statute |
| 7102-12-13-1 | esendor on Minterference (1746 on Example (1-4) Minterfere (1-4) in | |
| DENCE Plana | - Locative fill (Billy Reported for the publication Health Bases) (Aug. 1921) de Bastoure | WEBS Selection (action a displace) |
| | - area mesons (charge age from this last) on course the Alac | The contract of the contract o |
| Mara Attenta merenana | - Pelerie Bachen | exci Statement statement walkers |
| | Laboratorio de Bizatroro et co 2 sulazio for especia y 18 | CONTRACTOR AND AND THE STATE OF |
| MC Cataura | tracted d'Assertes Barriers / New His 64 Presentes | AZUL American Definition company |
| Mine \$442.97 (O.C.M. Apple) | i National Macazine Physician et de Ministry inter- | (IER Haberte Pirts spar vi Beatantation |
| Married Brooker | Hearty, University on the Bearing Labour 2 Calmer Lands 4 (Aller for 1820) (Aller F. 1820) | and sheling entirely with |
| and the state of | cabinestre de bioscome et se à séagle maleuraire (· · · | ALIH ANNYE KAMUDANYA WA |
| MONTHURS STRATE | - nature d'altraingle (fine this is infrincière | and dynamic subsymmetric programme. |
| 2000 1000 000 000 000 000 000 000 000 00 | + Title de Michael | Treffel Uniteral |
| VOID LINEY WITH | Denthur de Politoraque (Haptiel Ge/) es/eparte | TO THE PARTY OF TH |
| 1 83.64 6 TRANS | nitarii Bayye | adio - Magb ettaks |
| in activity | Labannan e de Dézat yon el de 3 dézaté von escané e y . B - « Canto appelo da y é - Berra lique | National age-foreign technique; grande angle med |
| 2011116/202011625 | Service de Gynecologie Obolei repas (Hipelia de Neuroparine) | Union Salactoge delerrate |
| (Ennidance state | Minde this age modific-feeting, Marchesige in the name plants of temperature. | Mar armanaged stage |
| Hammad (TER Revoya) | cotant Mongo | #100 Waterson Awards fartegalisten |
| (UTZ Viveral Pelandalish | - Service de motorigie settema compressore - Service de motorigie principale de motorigie de motorigie. - Encode motorigie | Sim Unapproachaited sizes contented in |
| (con-testamona) | TANKE, METTERNIEN ET Percentinger | |
| Harris Control | - Serder for Olivargo (Kristyus er akultiveterials Zeitern), Sd. | 100-2009 4400 |
| MALETANITE | Dispute Manager Dis | asin Antoportistaria Paparalan Manadaria |
| MINAMOUNDS GREW | + Make States | 54.00 Dalog vier regischen is developmenter! |
| 1 (1 to 1 | Experiment of the property performance of the property of the pro | or to be reproduction (reproduction) |
| MULUIT JAN | + Maler de Colonge | AT AN . Have have better burnings al. |
| Now WEST AND | Laboratorio de Diagnaza a promisjon / Nobre Hagnari (William) A Pare de Diagnario | HERD AMILIAN W. COUNTRY Publications |
| Mind HT202 William | Service da Pellinische i Ratital dell'antiqui pellini | (Maint De 198) |
| Mana Military na Challe | · Pale de Lacia pour igue et Carler de Inacad | William Males, result farile on Theres (manus |
| | Service de Perfect que experiment el six Versechnica i l'anni I III | wholegaal |
| THE TEST H FINANCE | coltector envision : Laborator de Dazistorne el Laborator (habbadante 1900) | autor of a replacement of the second |
| 1000 Almostin | (Atenhino) | 2010 Poorbiede remyrongs |
| | - is to contribe de l'université que en contrat product d'un est l'au est la | The state of the s |
| May Hilly and the | - Dispute Michigan | mine mangeben fallege spradition; |
| DOZ OWNE | - Laboration de Hagdatina phoblique, "Neill Librar d'Importa | and interest attrager's rédicie. |
| 1860007 | - inché paint mondiffique verprend accolle / efg. till in whimplants | (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) |
| Michael MINISTERN AUGUSA | e translation of the control of the | eran (Gerationa Nega chinasa) |
| WENCE CANA | (Pitrala Bridge | -raita Batan : Sectionalogie utratage (brakty nim |
| NOVERTON TABLES / NO. O. | - Charter () inhoowed of the enemiating that the first in the new York | |
| More PROCESSES IN The Arms | + Pain de Batege | 77.00 Introduction (Lander Michiganie) |
| Mind RESONATION | Laboratory of American Region Description of Gray Add Married Exit. High dis Distance | GM Biprovinsionway rathers |
| The Parish Co. | Laboratory de Dizatrone et Manusa muliculare (1815) | STATE OF THE CONTRACT OF THE PARTY OF THE PA |
| www.aanaenee | Dervise de Clerature / EARS | (1.342n) EA (763, 9991) 73000 (ASSLEWA |
| Mini BEV Millarre | Make the Medial agric O union mass. Carrolle de Wegeldagge et engler et terre l'arragement han i MING. | HEXXX Mississistate (VEHICLE ERITERAL) |
| POSIC Familia (c.), 420 | Darwing de Brighand greet en als arteres articles en fere. | 44.03. Secretive of Disloya diclarations |
| HINE HELDER | Laboratoria Besteppe et Bissana (tabasabare / MIC | Dept. on despend |
| ностигнийн мум | in Neutr Briggin | 67 in ellerandagle, morturlar |
| emergate artifact | Cabbranative Obernatotages Coductions of Capital des Decognition | Pope rette: Herwickspie |
| Hospital History | colding they extract the collection of the colle | area as more |
| Mining (Allow) White | (Atennity) | 25 Hi - Parachalistic or mytoringle |
| | - category to de Lanzandagle et au al prongre autilitate francis | (April to be deployed) |
| Man - with the water | Malifelt de Paras lutage i l'appria de Medica la Los le de Marejo | AZ NE WYSTROWY |
| | A CONTRACT SECTION OF THE PROPERTY OF THE PROP | TO A LINE TO A STATE OF THE STA |

| HOM on Printers | 72" | Services Departmenters and extitud/ baselinetiess | Source | section to Consell Malannal dealine versities. |
|-----------------------|-------|--|--------|--|
| N HOWARD PROPERTY. | ***** | a petro de Mesingre | #57ft | control harthrodage-strology delicing out. |
| DE WAR POR BOAT | | community abordony de managine para para a promitió | 4.411 | |
| Miles with Martine | | +I-YV-d+Rawy+ | 25)8 | BarnArtakejle-alratagle (1959/49-ber 1701/16 |
| | | is shownere in strangle / steller its name on- | | minor increased attracts |
| Mosa SCADET Cor blada | | Pare de Hedeby à l'Haine, friumana code haur de l'Eroccharoche Annéhing à (come) (| 20.00 | (Curum) (14) |
| | | - nender of Unicommission Highest terrening from | | |
| the networks with | | er/Seatr Minager | 4595 | pyren marriefelogie-erwingin |
| THE ALTHER SUPPLIES | | + contact (Labovesian), dis decemble plant (FIRM Miller) contacts. | | District |
| YELD Sarry | | + New de Recladate (Calus apte - Next Cont (10) object (in the plant only fraction (in the | +100 | Picalitania (automotivique) |
| Hore (ACOR) astelle | | r Pale medica a morgani de Pedadria Decolocia Daranga Pedadrippa / rigola de Matricantre | 5410 | direcentants |
| TENTO PROPERTY. | | e Maler de Bigliogra | 5435 | Oalege et militaire du bendetpervert |
| | | Darrice de Michago de la Remandrar i Officia d'Arguere | | y, 34 farest adjustment on the command |
| WARELEDING | | + Nationals Michiga | 47.03 | (rémetotogre / Transferèn) |
| earth and a | | Laboratory of transmission floragings of Doctor Lab Heatington in | | Cellen fermittige Ferninge |
| HIS STATISTICAL | | FIFTY-III 883 Wg F | 2010 | Restrictives contrategie, position inclination |
| | | Lebonario de Michage / Josefa Chil. | , | Catao Incia of care Madagas bio curron |
| Herekisti offe | | + 25 Venille Min Vegie | 200 | Constitution of may bright popular histogram |
| | | Laborde Paraditione et de Myantalemedenne (#194 00) et hat. | | |
| Morridan som didine | | + pile schrice- amorphal ac idellante | Sain | end min |
| Apriliana construir | | -Syndron for Molambe) Fellored to Helanghorn | | |
| July orthogy | | Min di tortetati in cirrocipali | ##JV | Cognisizate Inprior of Polyanic |
| 1-11-W-97-5-1 | | - Sendo di Physiotopic za d'Agricoltan Travilgo coltas, hai. | | CONTRACTOR NO. ACCUSTOMA |

| | RZ - PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (Internapper | dejuan | n): |
|---------------------------|--|--------|--|
| (misossa (harpfor (A)) es | Lacrimoldo (Parent maregle des velectes) de la veces de la semit (1880/9) Initial d'Apidamie Saftsinguese | (to | Spirotovanja - Aliman Lock Mores, Jerton Nati Higgs |

| | BA - MATTHES DE CONFÉRENCES DES UNEVERSITÉS (MODO | Upit/est | serving . |
|-------------------------|--|----------|---|
| miner (ministratu timos | #108-020-7010 - egyptimes, lianell in nederlin | 16. | WHOTEN |
| NUMBER OF STREET | 92-06-0798-7383 Etimpa 1985 Familie de Medeuma | 22 | humanistical |
| H (CEE) 184 | Lauriation of Louis monople and Science, de le Valence la la Santa HERVEL Notified of Andrew Santalappeae | 71. | Catamendage Hulomotika saletani esiaki Dichiniyan |
| Ary apprehimm | CHARLOW THE ERROR HAND BANKER OF SAMPLE | 100 | BOOK CHITE |
| Hyperidensia (SAM) | terminal accusacy participation of puriod the process of a count 0.8800 | in. | Spicebookingle i Alfabber per hybridise se des Territories |
| Hime SCATTONC Planarine | Supported a Afficial temporary Substitute, the Service Land Service (LINE) in the Land Service (LINE) in the Land Service (LINE) in the Line (LINE | 15 | Green (Marjor (Thilamerica schierae) (F. ale Perfekture |
| Hina 1995 Name | Learnetain of Englishmetric per Sciences de la Peres, per la Serie (LEMS) Political (Pepulativa Selfockappea) | lt. | Consentiage Historical adequation in his Techniques |
| Hi Washish Najara | Automatat and Complete translation and the end of the factor (1.1195). Formal of Automata Pathiclary (1.1195). | Jt. | Consensation Halling Considering wides bechieves |
| H) JOHN 4-44 | LANCOUNTE OF PROMOTE FOR CAPPING AND ACTOR OF A NORTH DISASS. **Initial of Application Subjections** | 100 | Epistesiago - John Be ver selecció de tra Rechtéria |

C. ENSERHANTS ASSOCIÉS DE MÉDRORE SÉMÉRALE

C1-PROFESSEURS ASSOCIÉE DES UNIVERSITÉS DE MÉDICONE GÜNÉRALE (MÉ tamps)

Provide DOMESTICS FOR THE STATE OF THE STATE STA

CZ - MAITTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDICORE GÉNÉRIQUE - TITULARIE

Des Constitutions in interest services

C2 - MAITHER DE COMPÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDICINE DÉNÉRALE (MÍ-THIOPA)

DE CALCENSE MADERN DE CACCES DE MADERN DE SALIMENTO ACCO MINISTRATA DE CALCENSO MANCO MINISTRATA DE CALCENSO MANCO MINISTRATA

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

| te editie (twosper) | Transcript designation (A Parkette White the Arthretis processing to the View Arthretis continue (Arthretis Continue) |
|------------------------------|--|
| W 11945516 Martin | - Tale (Registed earlies of temperature). Here a shape Service of Frankspe Medicale (GMS) |
| mete-ministerid n | - 17 vols Pauminis- francambyje Bendans Platman Ste Nathar / fransi Hapini Dali |
| LO ANGARGIANTE: | - POP AND AND THE RE- - APPEAL AT LITTLE BY LIGHT \$1. CORNER THE PERSON THE APPEAL THE PARTY THE PERSON THE PE |
| N OF HER WAR | Estychotycidal is Medicala. Spiriterada per regione distriction. Security of the inferior of contrales a spirite share (UR). |
| in bloke andel | - Clause caret habbyer manet ex moni Dermana Same Mariniae - 1844 (Moning Chil |
| House Million | Ministration of trades - spinopersy e - syy New OHCZ (256) |
| [6 23P[]].] (Cons | - Fale-Modern Degree Charlesges - Herbrich Respiratoge-statistics (1984) |
| In MANAGEM | Stratjanatijanatione - Optionation / Optionat |
| Menter bound outstand contin | - 15 in John File The March Children Capitages of Model State Charles in the |
| Has Die STAGEST Sejanist | File-de Gyylachejis-or f Dimitrifage Horovo Chilmi Manghas-disedy Cold. |
| to teleforació/Sacció | - = in Habi (or Penings and Malakina - Serat S Sourcepoint Malakin Co transpolent polytority and 164/168 Shirkscoplants |
| Master of Flage | - tickly green (1938); Wester from a differentier, |
| | |

TE-PROFESSIONS EMERITES

O perf (notes the epiceto per a black part)

in (12) we chick for the deviate of the period (12)

(see the board beauty by the term (12) and (13)

(see the board beauty)

25.125 Lond Proper beauty)

(CHI Land by the term (14)

a province and interpretable and an entitle of the province and the provin

a poor makama (ker markanter attung at an tirang) man (yith call man A) (men man pri)

F2 - PROFESSEUR due UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-tamps)

seminar there are

FII - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'ORIVERSITÉ

TOWARTED HOMES

THE THINK OF STREET STREET

THE THINK OF STREET STREET

THE THINK OF STREET

G1-PROFESSEURS HONORAIRES

etiterphise(Ferrigation Ast) fried for ************************ Excess non-insulative Serviceign destroyal (service BANK IN PROPERTY FIRST STATE OF THE PARTY OF extra brainers as a consistent of a way 0,710 of the ewidate except on plane and depail in the Exchanged her remarks of forces ACAPTACL rises (64) applets a contractal BENT With Display to those on the Print Company of the property of the contract of \$100+ Favo Goals mg 6.71 July enterestable to high domagnitude of er hartwood akknyy mithin Europe (Phermacalgo / Otube pe ASSESSMENT AND MAKES CANDESCENT FOR AZ WE SPORT CO-CORP. FRENCH PORCH SPICE IS BURNETS OF FEBRUARS OF THE Hartist Carchade (Appendidates) / Oracle at Definition with between experts as most file as as-Standard in ordered from the engine stance. belieber Marcon Plantes wie in it. it. a control the Carmateur Calabora BUILT free store to report spectrum! I supplie tation to be a service of the service of the County Have reithe Executes of our NOT in the Lie HELDOS Veurba (secretos el /lusas Es-CONTRACTOR OF THE PROPERTY AND ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF THE PROPERTY AND ADDRESS OF THE PROPERTY ADDRESS OF entraction of the engineers Builtiffic et bler Characteristics and Council 17 for all in rate likewis Larte Faundschi (0.25 12 temperation (Zoni As Tree (1919)) DANGER .- Annies son Austra Calif. 2017 Edit West Service Chinarile and a service Wickland Marchite Lassegue minning 6700 years meteral and drawn and a contraction # \$400 (a gr (f proper agr) 17 (#00 Let Given it entire promise the eggs' (L. Dross Distance of the best filler of remoration of the exercises & \$1.5" with BALTINGS KNOWN (CONTRACTOR) CONTRACTOR HE I Creat Correcting to Follow a mart Mar fürerer i bereitmit ber atment two to Annual of the hit Make Cardet contrareds cardinals (111 pp.13) AND PROMOTE SECTION PROPERTY SECTION IN

pettr bereiten en spill frafer unio contri Consputto e marramaglei () Liu un unifold on the Newholks with 2 Mary 199 Principal Continues HERETE SAME SAME Maria Ingential Production County As-Peril of Chairs Courselle (greated Fragman) parte valante see of second-set, or exresident anti-herron toronic week in her feel belief her her her by the state DEPTHONE IN THE BESTONES TO vergateline from publicate for the section of the property of the banks of the region of the section of the section of Marchine States (14 de la 17 d DESCRIPTION OF THE PROPERTY. Demokryt Biolog Age - everation on 1912 to the PENCE Heat Secreting all of Lau. Holland Division Health Kandergala' (Nation Intelake i prijeprije provincije prijesteni AND A PRICE PROPERTY NAME OF A No. 202 | heap 4 - House as 4-1,75 4(+) WALLS Michel (Disconfirm half) (E., Bull) Notice bereivening terrino (in the signed light to bright order of / in a par-ETTE CONTRACTOR OF CONTRACTOR OF STREET NAMES OF THE OWNERS OF THE OWN AMERICAN PROPERTY ALTONOM sameting from our description movement of (the ground of colors to A CARD CANDARD AND COUNTRY OF THE PARTY. A LATER AND IS A PHILIPPEN OF THE STATE A. WHOM SEEDING THE COTTON witness planting through Miller to CHAPTE (WHITE SHEET SLOCK) Ber Chick Hill, E. SO TTER-HENRY) (MOTE tit fak ittel en er (bereige i tit et et it Multiple perfet free legtes been very country as water a comment of which the same of the first Transfer of the disconstitution of WHILE A PERSONAL PROPERTY OF A PARTY OF THE ed TEX here rendered transfer services paid this might **************** White the reliant Planner from the Co. 1 P. 14 mutitative (change medio radios) ratios (i-IL MAND DAVIE STREET, MAN ALON AN

whitely feet to an increasing the tree

estimates and consideration

BANK methy (Accounty) franks to BARTO - Two protests and Hitzelli water Screen belongs early on course of early within the last ARTERIOS PROPERTY AND A STREET BINE - STOR OF SERVICE OF PERSONS

Charles de la company

HORTZAR CHERGRATIVAGE ES STRAGOSTRA DESECT

HAT Area HAS been delicated to the second of te Mystaliset, 1, 2 a. in Proposition and Communication of the State o ede bytele in enhantment al., we if the month of Alleid Senatoring Letter 16, married in Alleid Higher de Transac (C. Hardyman) - Characteraturay (Till : 2006) (1.27) Calif - Character Characteratura (Till : 2006) (Till : 2006) (C. Hardyman) - Till : 2006 (C. Hardyman) - Till : 2006 (C. Hardyman)

filty-transferber Turge, hit foliage A. Ngay and Engag ett if the Replice of struct the course from its arrival filter

Little Control of trolographical at the effort of many burners, Alice (C. 1945) Repropriet seem (Microbial Section 2)

EFA (Bildhinner) Properticions (Binner) in projektions (FWT) - Children and Jase (FWT) (Biokasas) (Bi

tike-lassitaniyana-kajigaratanina se bezi tadingatitunggina-pa abiga betan panamatan sib a nomendij-

discontinues of AIM to engine

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

Modelour Clivies DVE Conservatour

LA PARLE TÉ A ARRETT QUE LES CRINCINS ÉMISES DANS LES DISSERVATIRIES QUE L'UNSORT PRÉSENTÉES DOWERT ETTE CONSIDERÉES COMME PROPRIS A LEURS AUTRIES ET QU'ELLE N'ENTEND MI LES APPRILITYER, HI CES IMPROUNES



SERMENT D'HIPPOCRATE

(version historique)

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

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

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

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 neuro-oncologie. 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. | . 19 |
|--|------|
| Index des tableaux | . 20 |
| Abréviations | . 21 |
| 1 Introduction | . 23 |
| 1.1 Définition générale | . 23 |
| 1.2 Épidémiologie | . 23 |
| 1.2.1 Épidémiologie et facteurs de risques selon le primitif | . 24 |
| 1.2.1.1 Cancer bronchique | . 24 |
| 1.2.1.2 Tumeur primitive d'origine mammaire | . 24 |
| 1.2.1.3 Les autres tumeurs primitives responsables de MC | . 25 |
| 1.3 Clinique | . 25 |
| 1.4 Imagerie des métastases cérébrales | . 26 |
| 1.4.1 L'IRM | . 26 |
| 1.4.1.1 Séquences morphologiques | . 26 |
| 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) | . 29 |
| 1.4.3.1 TEP au ¹⁸ F-2-fluoro-2désoxy-D-glucose | . 29 |
| 1.4.3.2 TEP aux analogues des acides aminés | . 30 |
| 1.4.4 Diagnostic de certitude | . 30 |
| 1.5 Prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales | . 30 |
| 1.5.1 Radiothérapie | . 30 |
| 1.5.1.1 RTET | . 30 |
| 1.5.1.2 RTS | . 30 |
| 1.5.1.3 Planification | . 31 |
| 1.5.2 La chirurgie | . 31 |
| 1.5.3 Traitement systémique | . 31 |
| 1.6 Suivi | . 32 |
| 1.6.1 Complications post-thérapeutiques | . 32 |
| 1.6.1.1 Radionécrose | . 32 |
| 1.6.1.2 Progression tumorale post-radiothérapie | . 33 |
| 1.6.2 Évaluation radiologique | . 33 |
| 1.6.3 Aspect iconographique de la radionécrose et de la progression tumorale | . 33 |
| 1.6.3.1 Radionécrose | . 33 |

| | 1.6.4 | 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 Matérie | els et Méthodes | . 38 |
| | 2.1 Obje | ectifs | . 38 |
| | 2.2 Pop | ulation étudiée | . 38 |
| | 2.3 TEP | ?-IRM | . 39 |
| | 2.3.1 | Caractéristiques de la TEP-IRM | . 39 |
| | 2.4 Prot | ocole d'acquisition | . 39 |
| | 2.5 Inter | rprétation | . 40 |
| | 2.5.1 | TEP | . 41 |
| | 2.5.1.1 | Analyse semi-quantitative en TEP: | . 41 |
| | 2.5.2 | IRM | . 42 |
| | | plissement d'un gold standard diagnostic pour l'évaluation statistique des performanc | |
| | | es. | |
| | | lyse statistique | |
| 3 | | | |
| | • | ulation | |
| | 3.1.1 | TEP | . 45 |
| | 3.1.1.1 radion | 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 | IRM | . 49 |
| | 3.1.2.1 | Performance de l'IRM dans le diagnostic différentiel de récidive <i>versus</i> radionéere 49 | ose |
| | 3.1.3 | TEP-IRM | . 51 |
| 4 | Discussion | on | . 52 |
| | 4.1 Pop | ulation | . 52 |
| | 4.1.1 radionécr | Performance diagnostique de la TEP dans le diagnostic différentiel de récidive <i>versu</i> cose du FDG | |
| | 4.1.2 radionécr | Performance diagnostique de l'IRM dans le diagnostic différentiel de récidive versus | |
| | 4.1.3 | Apport de la TEP-IRM dans le diagnostic de récidives versus radionécrose | . 56 |
| 5 | Conclusion | on | |
| D | ibliographie | | 50 |

Index des figures.

| 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 T | ſ1). |
| | 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) e | 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 |
| Figure 11 : 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 (| Έ), |
| 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 |
| H). | 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 hématoencéphalique (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).

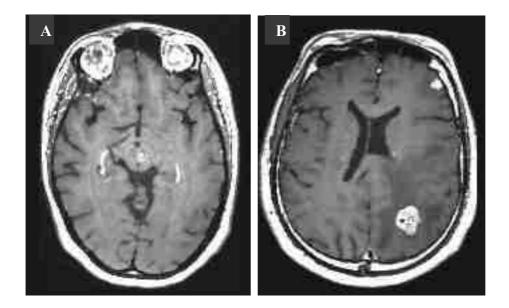


Figure 1: Prise de contraste nodulaire après injection de gadolinium au sein de métastases cérébrales : mésencéphalique (A) et frontale et pariétale gauches (B) (coupes axiales T1).

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).

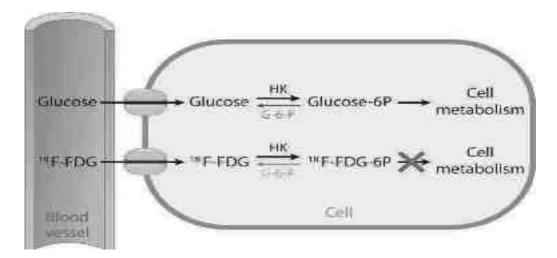


Figure 2: Métabolisme du ¹⁸F-FDG et du glucose d'après Rahman et al. (25).

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 apparaître 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.

<u>La maladie non mesurable</u> 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 = 12min25) : 3D FLAIR (4 min), 3D T2* (3min50) et 3D ASL (4min35).

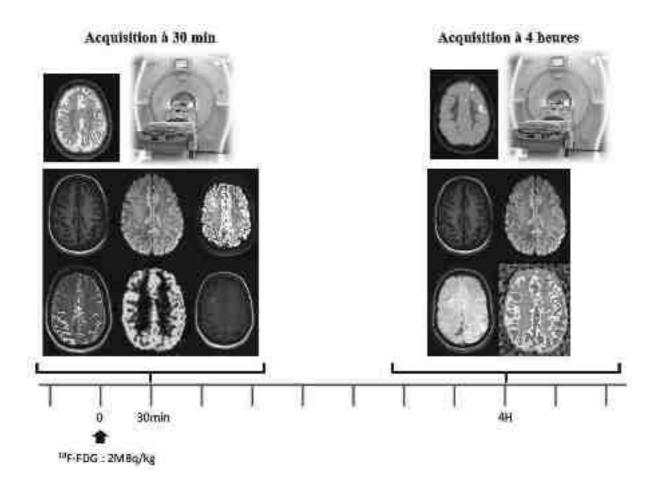


Figure 4 : Protocole d'acquisition TEP/IRM au ¹⁸F-FDG dans le cadre de l'évaluation de métastases cérébrales.

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).

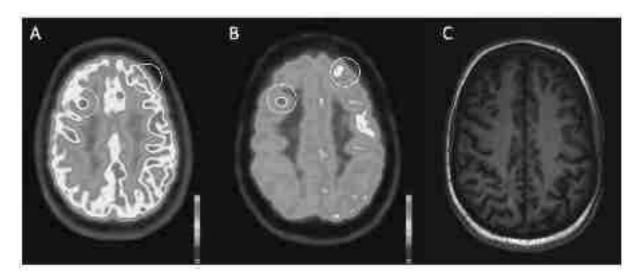


Figure 5: Délimitation d'une VOI tumorale et d'une VOI frontale corticale de référence sur les images axiales des acquisitions TEP à 30 minutes (A), à 4 heures (B) et l'IRM 3D T1 (sans injection).

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 :

• Rétention (%):

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.

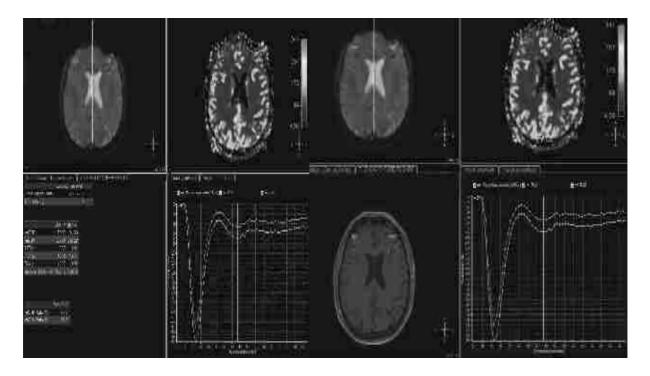


Figure 6 : Mesure de la perfusion d'une lésion frontale droite, prenant le PDC, avec rCBV= 0,7, absence de néoangiogenèse (coupes axiales perfusion et T1 gadolinium).

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 8 | nns +/- 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).

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

Tableau 3 : Origine des métastases cérébrales.

45

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.

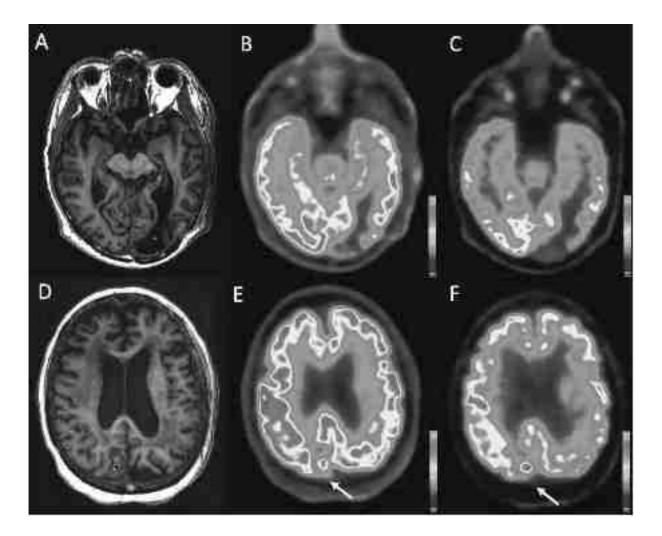


Figure 7 : Évaluation TEP pour le diagnostic différentiel de récidive versus radionécrose.

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.

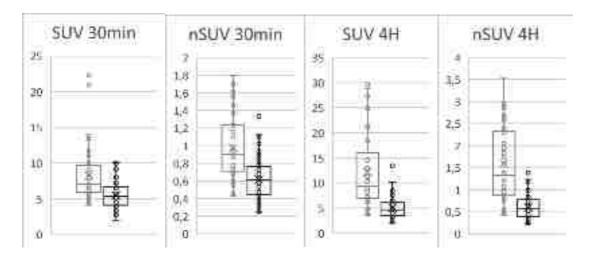


Figure 8 : Distribution des valeurs SUV et nSUV entre métastases en récidive (en rouge) et radionécrose (en noir) montrant des différences significatives entre les 2 groupes.

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).

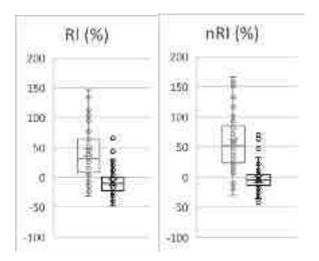


Figure 9: Distribution des valeurs IR et nIR entre métastases en récidive (en rouge) et radionécrose (en noir) montrant des différences significatives entre les 2 groupes.

| | 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.

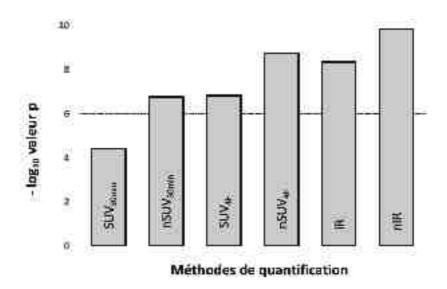


Figure 10 : Comparaison de la significativité de différentes méthodes de quantification en TEP.

3.1.2 IRM

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.

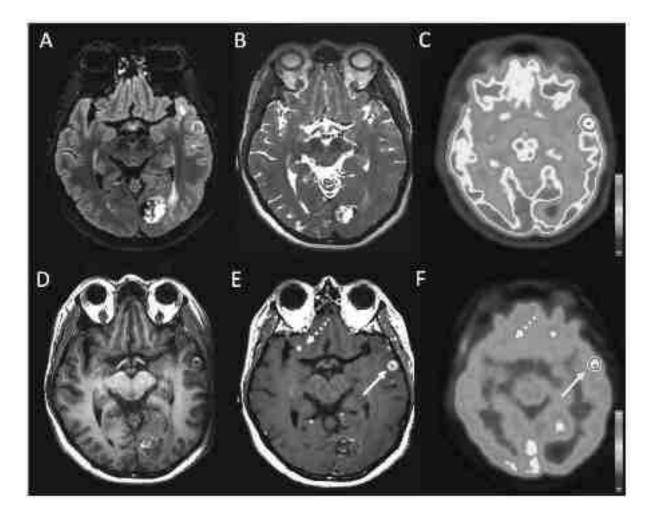


Figure 11 : Détection d'une nouvelle lésion en IRM non détectable en TEP. Coupes axiales : IRM FLAIR (A), IRM T2 (B), TEP ¹⁸F-FDG 30 min (C), IRM T1 (D), IRM T1 Gd+ (E), TEP FDG 4H (F).

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 |
|-----------------------|-------------|-------------|--------|--------|------------|
| TEP | 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.

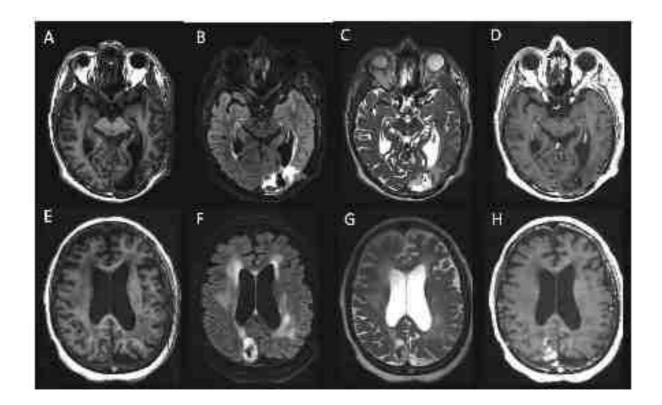


Figure 12: Evaluation IRM pour le diagnostic différentiel de récidive *versus* radionécrose, coupes axiales T1 (A et E), T2 FLAIR (B et F), T2 (C et G), T1 avec gadolinium (D et H).

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.

Le tableau 6 résume les performances diagnostiques de la TEP, de l'IRM et 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% |

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 globale 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 18 F-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 « Fauxnégatifs ». 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.

PURSUE NAMER

strestoug, le 2 9 AOUT 2023

Professora from Street

Le Doyce: In la Faculté de Médecine, Mainutique et Sciences de la Santo

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 meta-analysis. 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 meta-analysis. 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

| Nom: Prěnom: | E |
|--|------|
| Ayant été informéte) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propriémbire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon du sens de l'article 1.335-1 et movemes du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvent donner lieu à des poursuites pén conformément à la joi du 23 décembre 1901 dice de répression des fraudes dans les examens et concours publics. | , |
| Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction d'aciplinaire compétente. | |
| Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse médecine sera alors automatiquement annulée, dans fattente de la décision que prendra la juridic disciplinaire de l'oriversité | |
| l'atteste sur l'honneur | |
| Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'auvre(s) déjà existante(s), à l'exceptio quelques brèves citations dans le sexte, mises entre gulliemets et référencées dans la bibliographie mon mémoire: | |
| A écrire à la main : « l'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaire pénaies que l'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ». | 3,00 |
| | |
| Signature originale : | |
| A | |

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