

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 ^{18}F -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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Département du Conseil National des Universités
WALIK Amine	SNB SL	- WU de médecine générale / gynécologie / obstétrique / santé - Centre d'ophtalmologie / Institut Albert Calmette	11.01 Ophtalmologie
WALIK Leckoussine	SNB SL	- WU de santé publique et santé communautaire - Centre de santé publique / Institut CEM - Institut de recherche nutritionnelle / Institut de médecine / ISH	46.04 Microbiologie, Infectiologie et Maladies Infectieuses et Parasitologie Hygiène et Santé Publique Hygiène Industrielle
WALIK Mohamed	SL	- WU d'hygiène, épidémiologie et parasitologie - Centre de recherche nutritionnelle / Institut Albert Calmette	11.04 Parasitologie
WALIK Nassim	SL	- WU de médecine générale / gynécologie / obstétrique / santé - Centre d'ophtalmologie / Institut Albert Calmette	11.01 Ophtalmologie
Mme ZEMMEL DELFARO Quenelle	SNB SL	- Pôle de Santé - Centre de soins de diagnostic / Institut Albert Calmette	11.24 Génétique humaine et Médecine
ZEMMEL Houda	SNB CS	- Pôle Oncologie - Médecine des Maladies / Centre de diagnostic - Centre de Radiothérapie / Institut de Radiothérapie - Pôle de Radiothérapie / Institut de Radiothérapie	10.01 Radiothérapie
Mme ZEMMEL Caroline	SNB CS	- Pôle de Psychiatrie et de Santé Mentale - Centre de Psychiatrie avec Unité d'Addiction / HEC	10.24 Neuropsychiatrie et Addictologie
ZEMMEL Hane	SNB SC	- Pôle Toxicologie / ISD - Centre d'Analyse Toxicologique et de Contrôle de Qualité / ISD	25.01 Chimie Analytique
ZEMMEL Samira	SNB CS	- WU de médecine générale / gynécologie / obstétrique / santé communautaire - Centre d'Hygiène, Sécurité, Environnement et Santé au Travail / ISH - WU de médecine générale / gynécologie / obstétrique / santé communautaire / ISH	11.01 Santé environnementale, épidémiologie, infectiologie, allergologie, Oncologie Oncologie Hygiène
ZEMMEL Samira	SNB CS	- WU de médecine générale / gynécologie / obstétrique / santé communautaire - Centre de Radiothérapie / Institut de Radiothérapie	11.01 Ophtalmologie
WALIK Mohamed El Bachir	SNB CS	- WU de médecine générale / ISH - Centre de Radiothérapie / Institut de Radiothérapie	46.01 Neurologie
WALIK Samir	SNB SL	- WU d'hygiène - Centre de recherche nutritionnelle / Institut Albert Calmette	46.01 Microbiologie, Infectiologie et Maladies Infectieuses et Parasitologie Hygiène Industrielle
WALIK Yasmine	SNB SL	- WU de santé publique et santé communautaire - Département de santé publique / Institut CEM - Centre de santé publique / Institut Albert Calmette - Laboratoire d'Évaluation de la Santé Publique / ISH / FCHS	46.01 Épidémiologie, Parasitologie, Infectiologie, Santé Environnementale, Santé Publique
WALIK Youssef	SNB SL	- WU de médecine générale, gynécologie, obstétrique, pédiatrie, dermatologie, néphrologie, néurologie - Centre de Médecine Interne, Diabète, Maladies métaboliques / HEC	11.01 Ophtalmologie et Otorhinolaryngologie
WALIK Youssef	SNB CS	- WU de Psychiatrie et de Santé Mentale - Centre de Psychiatrie et de Santé Mentale / Institut de Psychiatrie et de Santé Mentale / Institut CEM	46.01 Psychiatrie Clinique
WALIK Youssef	SNB SC	- WU de Biologie - Laboratoire de Toxicologie sociale / Institut de Recherche en Biologie / Institut CEM	11.01 Biologie moléculaire et Développement et de la Reproduction / Institut Albert Calmette
WALIK Youssef	SNB SL	- WU de Biologie - Centre de recherche nutritionnelle / Institut Albert Calmette / Institut de Recherche en Biologie / Institut CEM	11.01 Ophtalmologie
WALIK Youssef Youssef	SNB SL	- WU de médecine générale / gynécologie / obstétrique / santé - Centre de médecine interne / Institut Albert Calmette	11.01 Ophtalmologie
WALIK Youssef Youssef	SNB SL	- WU de médecine générale / gynécologie / obstétrique / santé - Centre de médecine interne / Institut Albert Calmette / Institut de Recherche en Biologie / Institut CEM	11.01 Chirurgie Générale
WALIK Youssef Youssef	SNB SL	- WU de médecine générale - Unité Neurovasculaire / Institut Albert Calmette	46.01 Neurologie

SL = Institut de Santé (IS) / Institut de Santé (IS) - Institut Albert Calmette (IAC) - Institut de Recherche en Biologie (IRB)

CS = Centre de soins de diagnostic / Institut Albert Calmette (IAC) - Centre de soins de diagnostic / Institut Albert Calmette (IAC) - Centre de soins de diagnostic / Institut Albert Calmette (IAC)

CC = Centre de soins de diagnostic

IS = Pôle ISH (Institut de Santé) ou ISH (Institut de Santé)

Centre de soins de diagnostic (présenté dans les listes hospitalières sans adresse de service)

IRB = Institut de Recherche en Biologie

AA - PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Département du Conseil National des Universités
WALIK Youssef	SNB SL	- WU de médecine générale / gynécologie / obstétrique / santé - Centre de soins de diagnostic / Institut Albert Calmette	46.01 Neurologie et Otorhinolaryngologie
WALIK Youssef	CS	- Pôle Radiothérapie / Institut de Radiothérapie - Centre de Radiothérapie / Institut de Radiothérapie / Institut CEM	11.22 Génétique et Addictologie
WALIK Youssef	CS	- Pôle Neurologie et de Santé Mentale / Institut de Recherche en Biologie / Institut CEM	10.01 Neurologie, Parasitologie, Infectiologie, Santé Environnementale, Santé Publique, Hygiène Industrielle

NOM et Prénoms	CE*	Servicio Recaudación tributaria / Localización	Departamento del Consejo Nacional de Universidades
Maria Soledad BARRERA		- Minedu (Lima) - Instituto de Promoción de la Investigación y la Innovación (IPII)	61.01 - Economía - Administración (Estrategia de Negocios)
Maria Soledad BARRERA		- Minedu (Lima) - Ministerio de Energía / Oficina de Asesoría Económica	61.01 - Economía - Estrategia (Estrategia Comercial Internacional - Comercio Internacional - Estrategia)
Maria SOLEDAD CARRERA		- Pisco de Hacienda y Fomento - Universidad Nacional de Trujillo (UNTRUJIL) - Instituto de Promoción de la Investigación y la Innovación (IPII)	54.01 - Economía
Maria Soledad CARRERA - GONZALEZ		- Minedu (Lima) - Instituto de Promoción de la Investigación y la Innovación (IPII)	61.01 - Economía - Estrategia (Estrategia)
YOLANDA SANCHEZ		- Pisco de Pisco (Pisco) - Universidad Regional de la Amazonia Peruana (URAP)	64.02 - Estadística (Estadística Económica)
Maria TACON BARRERA		- Pisco de Lima (Lima) - Dirección General de Asesoría y Políticas de la Presidencia	54.02 - Contabilidad
TERESA MARTIN		- Pisco de Arequipa - Dirección de Asesoría de la Presidencia / ONCE (Lima)	54.03 - Gestión y evaluación del desarrollo y de la investigación (Gestión Económica)
VILMA LUCERO		- Pisco de Arequipa - Laboratorio de Investigación Económica - Facultad de Ingeniería	47.01 - Matemática - Estadística Gestión Económica (Estadística)
Maria Soledad CARRERA GONZALEZ		- Minedu (Lima) - Laboratorio de Asesoría / ONCE (Lima)	61.01 - Economía - Estrategia (Estrategia de Negocios) Gestión Económica (Estrategia de Negocios)
Maria Soledad CARRERA		- Minedu (Lima) - Laboratorio de Asesoría de la Presidencia (Lima)	61.01 - Economía - Estrategia (Estrategia)
Maria Soledad CARRERA de las Alarcón		- Minedu (Lima) - Instituto de Promoción de la Investigación y la Innovación (IPII)	61.01 - Economía
YOLANDA SANCHEZ		- Minedu (Lima) - Universidad Regional de la Amazonia Peruana (URAP)	64.02 - Estadística (Estadística Económica)

B2 - PROFESORES DE LAS UNIVERSIDADES (no adscritos)

YOLANDA SANCHEZ (URAP)	Instituto de Promoción de la Investigación y la Innovación (IPII) Instituto de Promoción de la Investigación y la Innovación (IPII)	61 - Economía - Estadística (Estadística Económica)
------------------------	--	---

B3 - MAESTROS DE CONFERENCIAS DE LAS UNIVERSIDADES (no adscritos)

Maria Soledad BARRERA	61.01 - Economía - Estadística (Estadística Económica)	61 - Economía
M. SOLEDAD BARRERA	64.02 - Estadística (Estadística Económica)	64 - Estadística
M. SOLEDAD BARRERA	Laboratorio de Investigación Económica - Facultad de Ingeniería Instituto de Promoción de la Investigación y la Innovación (IPII)	47 - Matemática - Estadística (Estadística Económica)
Maria Soledad CARRERA	61.01 - Economía - Estrategia (Estrategia de Negocios)	61 - Economía
Maria Soledad CARRERA	Instituto de Promoción de la Investigación y la Innovación (IPII)	61 - Economía - Estadística (Estadística Económica)
Maria Soledad CARRERA	Laboratorio de Investigación Económica - Facultad de Ingeniería Instituto de Promoción de la Investigación y la Innovación (IPII)	47 - Matemática - Estadística (Estadística Económica)
M. SOLEDAD CARRERA	Laboratorio de Investigación Económica - Facultad de Ingeniería Instituto de Promoción de la Investigación y la Innovación (IPII)	47 - Matemática - Estadística (Estadística Económica)
M. SOLEDAD CARRERA	Laboratorio de Investigación Económica - Facultad de Ingeniería Instituto de Promoción de la Investigación y la Innovación (IPII)	47 - Matemática - Estadística (Estadística Económica)
M. SOLEDAD CARRERA	Instituto de Promoción de la Investigación y la Innovación (IPII)	61 - Economía - Estadística (Estadística Económica)

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

- Dr. No. DIMITIS Galis
- Dr. No. 0011144111
- Dr. No. 0000 02101114411
- Dr. No. 01111111111111
- Dr. No. 11111111111111
- Dr. No. 10211111111111

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

- Dr. 0111111111111111
- Dr. 0111111111111111

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

- Dr. 1111111111111111
- Dr. 0111111111111111
- Dr. 1111111111111111
- Dr. 1111111111111111
- Dr. 1111111111111111

E - PRATICIENS-HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr. 1111111111111111	<ul style="list-style-type: none"> - Ecole d'Enseignement Supérieur de Pédiatrie - Service de Pédiatrie pédiatrique (Ecole Supérieure de Pédiatrie) / Institut
Dr. 1111111111111111	<ul style="list-style-type: none"> - Ecole Supérieure de Médecine et de Chirurgie / Pédiatrie - Service de Pédiatrie Pédiatrie / Institut
Mme. 0111111111111111	<ul style="list-style-type: none"> - Ecole Supérieure de Médecine et de Chirurgie / Pédiatrie - Service de Pédiatrie Pédiatrie / Institut
Dr. 1111111111111111	<ul style="list-style-type: none"> - Ecole Supérieure de Médecine et de Chirurgie / Pédiatrie - Service de Pédiatrie Pédiatrie / Institut
Dr. 1111111111111111	<ul style="list-style-type: none"> - Ecole Supérieure de Médecine et de Chirurgie / Pédiatrie - Service de Pédiatrie Pédiatrie / Institut
Dr. 1111111111111111	<ul style="list-style-type: none"> - Ecole Supérieure de Médecine et de Chirurgie / Pédiatrie - Service de Pédiatrie Pédiatrie / Institut
Mme. 0111111111111111	<ul style="list-style-type: none"> - Ecole Supérieure de Médecine et de Chirurgie / Pédiatrie - Service de Pédiatrie Pédiatrie / Institut
Dr. 1111111111111111	<ul style="list-style-type: none"> - Ecole Supérieure de Médecine et de Chirurgie / Pédiatrie - Service de Pédiatrie Pédiatrie / Institut
Dr. 1111111111111111	<ul style="list-style-type: none"> - Ecole Supérieure de Médecine et de Chirurgie / Pédiatrie - Service de Pédiatrie Pédiatrie / Institut
Mme. 0111111111111111	<ul style="list-style-type: none"> - Ecole Supérieure de Médecine et de Chirurgie / Pédiatrie - Service de Pédiatrie Pédiatrie / Institut
Dr. 1111111111111111	<ul style="list-style-type: none"> - Ecole Supérieure de Médecine et de Chirurgie / Pédiatrie - Service de Pédiatrie Pédiatrie / Institut
Mme. 0111111111111111	<ul style="list-style-type: none"> - Ecole Supérieure de Médecine et de Chirurgie / Pédiatrie - Service de Pédiatrie Pédiatrie / Institut
Dr. 1111111111111111	<ul style="list-style-type: none"> - Ecole Supérieure de Médecine et de Chirurgie / Pédiatrie - Service de Pédiatrie Pédiatrie / Institut
Mme. 0111111111111111	<ul style="list-style-type: none"> - Ecole Supérieure de Médecine et de Chirurgie / Pédiatrie - Service de Pédiatrie Pédiatrie / Institut
Dr. 1111111111111111	<ul style="list-style-type: none"> - Ecole Supérieure de Médecine et de Chirurgie / Pédiatrie - Service de Pédiatrie Pédiatrie / Institut
Mme. 0111111111111111	<ul style="list-style-type: none"> - Ecole Supérieure de Médecine et de Chirurgie / Pédiatrie - Service de Pédiatrie Pédiatrie / Institut

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- **PROFESSOR EMERITUS (F1)**
 2014-2015 (Prof. Mathématiques) (2014-2015)
 2015-2016 (Prof. Mathématiques) (2015-2016)
- **PROFESSOR EMERITUS (F1)**
 2014-2015 (Prof. Mathématiques) (2014-2015)
 2015-2016 (Prof. Mathématiques) (2015-2016)
 2016-2017 (Prof. Mathématiques) (2016-2017)
 2017-2018 (Prof. Mathématiques) (2017-2018)
 2018-2019 (Prof. Mathématiques) (2018-2019)
 2019-2020 (Prof. Mathématiques) (2019-2020)
 2020-2021 (Prof. Mathématiques) (2020-2021)
- **PROFESSOR EMERITUS (F1)**
 2014-2015 (Prof. Mathématiques) (2014-2015)
 2015-2016 (Prof. Mathématiques) (2015-2016)
 2016-2017 (Prof. Mathématiques) (2016-2017)
 2017-2018 (Prof. Mathématiques) (2017-2018)
 2018-2019 (Prof. Mathématiques) (2018-2019)
 2019-2020 (Prof. Mathématiques) (2019-2020)
 2020-2021 (Prof. Mathématiques) (2020-2021)
- **PROFESSOR EMERITUS (F1)**
 2014-2015 (Prof. Mathématiques) (2014-2015)
 2015-2016 (Prof. Mathématiques) (2015-2016)
 2016-2017 (Prof. Mathématiques) (2016-2017)
 2017-2018 (Prof. Mathématiques) (2017-2018)
 2018-2019 (Prof. Mathématiques) (2018-2019)
 2019-2020 (Prof. Mathématiques) (2019-2020)
 2020-2021 (Prof. Mathématiques) (2020-2021)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

2014-2015 2016-2017 2018-2019

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

2014-2015	2016-2017
2015-2016	2017-2018
2016-2017	2018-2019
2017-2018	2019-2020
2018-2019	2020-2021
2019-2020	2021-2022
2020-2021	2022-2023



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'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Ma langue fera les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs 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 Positron (TEP).....	29
1.4.3.1 TEP au ¹⁸ F-2-fluoro-2-désoxy-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 Matériels et Méthodes	38
2.1	Objectifs	38
2.2	Population étudiée	38
2.3	TEP-IRM	39
2.3.1	Caractéristiques de la TEP-IRM.....	39
2.4	Protocole d'acquisition.....	39
2.5	Interprétation	40
2.5.1	TEP	41
2.5.1.1	Analyse semi-quantitative en TEP :	41
2.5.2	IRM	42
2.6	Établissement d'un <i>gold standard</i> diagnostic pour l'évaluation statistique des performances diagnostiques.....	43
2.7	Analyse statistique.....	43
3	3 Résultats	44
3.1	Population.....	44
3.1.1	TEP	45
3.1.1.1	Performance de la TEP dans le diagnostic différentiel de récurrence <i>versus</i> radionécrose.....	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 récurrence <i>versus</i> radionécrose	49
3.1.3	TEP-IRM	51
4	4 Discussion	52
4.1	Population.....	52
4.1.1	Performance diagnostique de la TEP dans le diagnostic différentiel de récurrence <i>versus</i> radionécrose du FDG.....	53
4.1.2	Performance diagnostique de l'IRM dans le diagnostic différentiel de récurrence <i>versus</i> radionécrose.....	54
4.1.3	Apport de la TEP-IRM dans le diagnostic de récurrences <i>versus</i> radionécrose.....	56
5	5 Conclusion.....	57
	Bibliographie.....	59

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 T1).	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 sur 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 $\text{rCBV}=0,7$, absence de neoangiogenese.	42
Figure 7 : Evaluation TEP pour le diagnostic differentiel de recidive versus radionecrose.	46
Figure 8 : Distribution des valeurs SUV et nSUV entre metastases en recidive (en rouge) et radionecrose (en noir) montrant des differences significatives entre les 2 groupes.	47
Figure 9 : Distribution des valeurs IR et nIR entre metastases en recidive (en rouge) et radionecrose (en noir) montrant des differences significatives entre les 2 groupes.	47
Figure 10 : Comparaison de la significativite de differentes methodes de quantification en TEP.	48
Figure11 :Detection d'une nouvelle lesion en IRM non detectable en TEP. coupes axiales : IRM FLAIR (A), IRM T2 (B), TEP ^{18}F -FDG 30 min (C), IRM T1 (D),IRM T1 PDC (E), TEP ^{18}F -FDG 4h (F).	49
Figure 12: Evaluation IRM pour le diagnostic differentiel de recidive versus radionecrose, coupes axiales T1 (A et E), T2 FLAIR (B et F), T2 (C et G), T1 avec gadolinium (D et H).	51

Index des tableaux

Tableau 1 : Caracteristiques de la population etudiée	44
Tableau 2 : Nombres de lesions evaluatees 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 nIR.	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 Européen 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-tyrosine

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 Assessment 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 supratentorial 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'évaluer la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et la microcirculation des vaisseaux tumoraux.

Contraste T2

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

*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 néoangiogenèse, 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 récurrence 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 (figure 1).

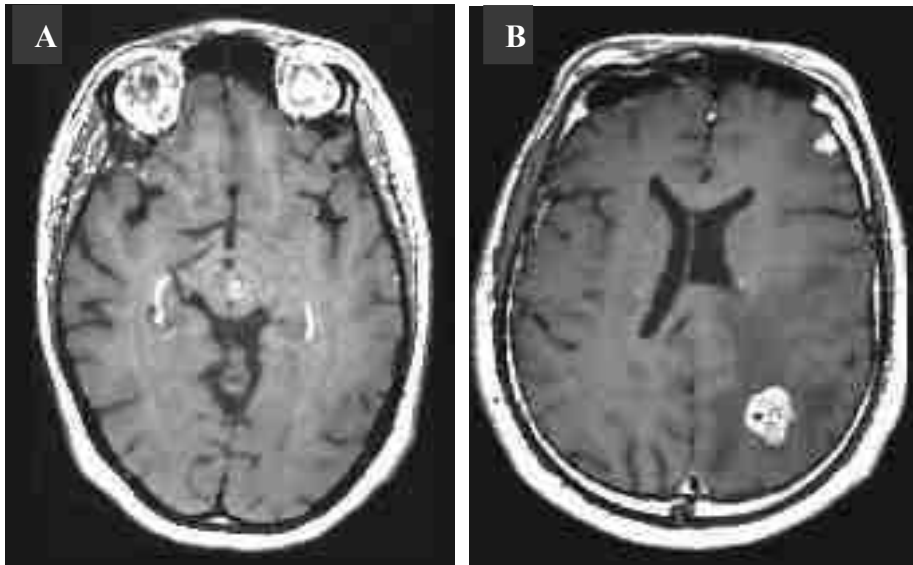


Figure 1 : Prise de contraste nodulaire après injection de gadolinium au sein de métastases cérébrales : mésencéphalique (A) et frontale et pariétale gauches (B) (coupes axiales T1).

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 Positron (TEP)

La TEP apporte une information métabolique. Elle permet une évaluation qualitative et semi-quantitative de la distribution du radiotracer 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 γ qui possèdent une énergie de 511 KeV. Les photons γ sont détectés par de nombreux détecteurs intégrés et disposés en anneau (23).

1.4.3.1 TEP au ^{18}F -2-fluoro-2désoxy-D-glucose

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

Après injection intraveineuse, le ^{18}F -FDG est internalisé (*via* les protéines GLUT1 dans le cas de cellules malignes) de façon identique au glucose. Dans la cellule le ^{18}F -FDG est phosphorylé par l'hexokinase et se transforme en ^{18}F -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 ^{18}F -FDG reflète ainsi le métabolisme cellulaire du glucose, classiquement augmenté dans les cellules malignes (Figure 2).

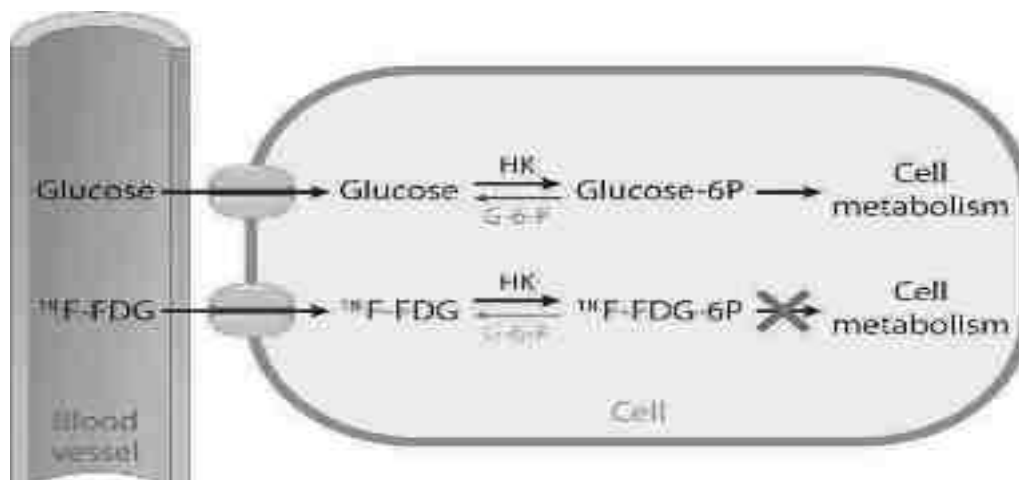


Figure 2 : Métabolisme du ^{18}F -FDG et du glucose d'après Rahman et *al.* (25).

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 ^{18}F -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 délimitation des organes à risque et des volumes tumoraux avec une résolution spatiale plus importante que la TDM. Les volumes tumoraux sont délimités 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 métastatiques, 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 récurrences. 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 Témazolomide 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 il 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 complète	Réponse partielle	Maladie stable	Progression
Lésion cible	Disparition	Diminution 30% ou plus	Diminution <30%	Majoration >20%
Lésion non-cible	Stable	Stable ou amélioration	Stable ou amélioration	Progression
Nouvelle lésion	Non	Non	Non	Possible
Corticothérapie	Non	Stable ou diminution	Stable ou diminution	Non prise en compte
Tableau clinique	Stable ou amélioré	Stable ou amélioration	Stable ou amélioration	Aggravation

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

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

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

La maladie non mesurable correspond à une lésion cérébrale secondaire ne respectant pas les critères morphologiques décrits : soit une lésion de taille inférieure à 10 mm dans sa plus grande dimension, soit des lésions avec des bord flous impossibles à mesurer précisément, soit des lésions dures, 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 anatomo-pathologiques, 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 ^{18}F -FDG dans l'évaluation des métastases cérébrales

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

La TEP/TDM au ^{18}F -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 ^{18}F -FDG est indiquée en seconde intention pour différencier les récurrences de radionécrose.

L'intérêt de TEP au ^{18}F -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 ^{18}F -FDG sont acquises séparément puis recalées. Il a été démontré que le recalage des images séquentielles d'IRM et de TEP/TDM au ^{18}F -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 recalibrer 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 ^{18}F -FDG dans le diagnostic différentiel entre radionécrose et récurrence 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 ^{18}F -FDG entre octobre 2021 et octobre 2022 ont été inclus. L'examen était classiquement demandé dans le cadre du diagnostic différentiel entre récurrence et radionécrose.

Les patients ont donné leur consentement pour l'utilisation de leurs données clinico-radiologique 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 ^{18}F -FDG dans le cadre du diagnostic différentiel de récurrence *versus* radionécrose.

2.3 TEP/IRM

2.3.1 Caractéristiques de la TEP/IRM

Les examens sont réalisés sur la TEP/IRM SIGNA™ 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).

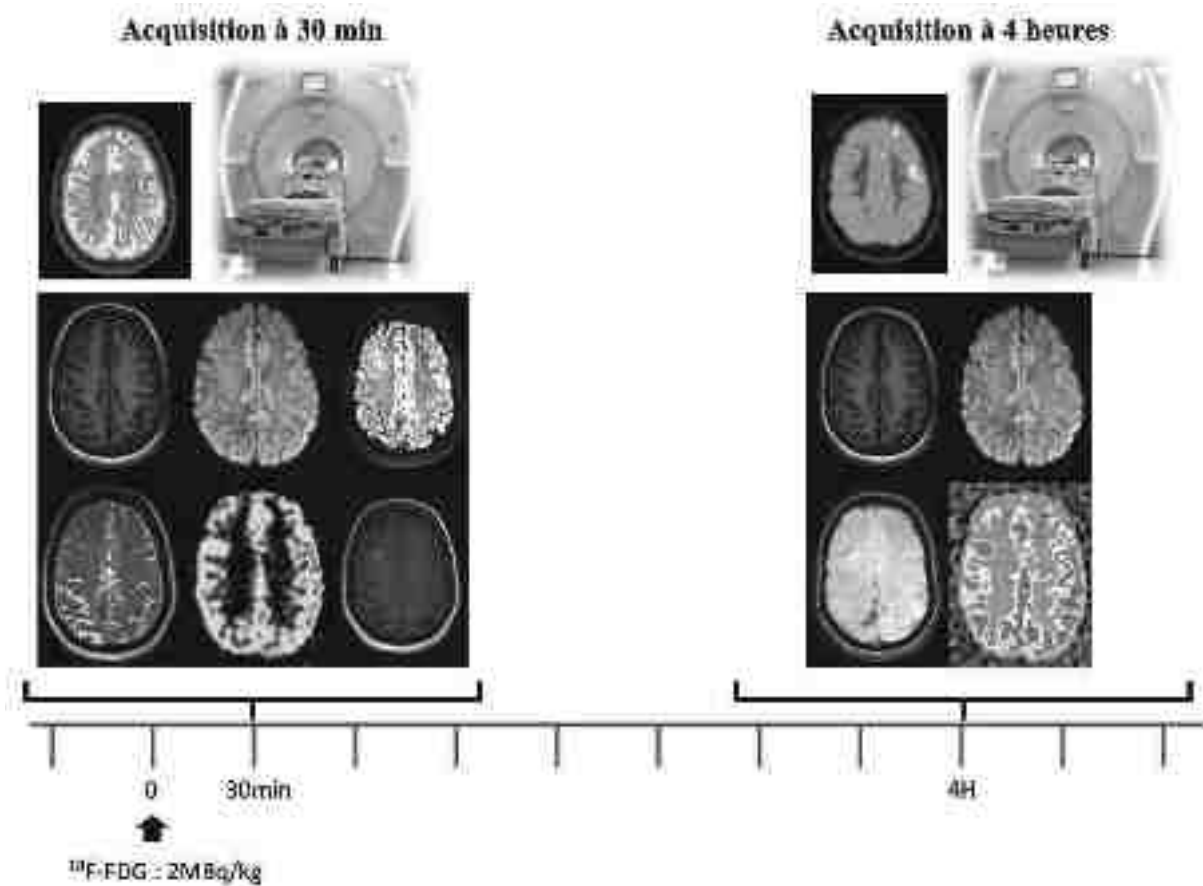


Figure 4 : Protocole d'acquisition TEP/IRM au ^{18}F -FDG dans le cadre de l'évaluation de métastases cérébrales.

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).

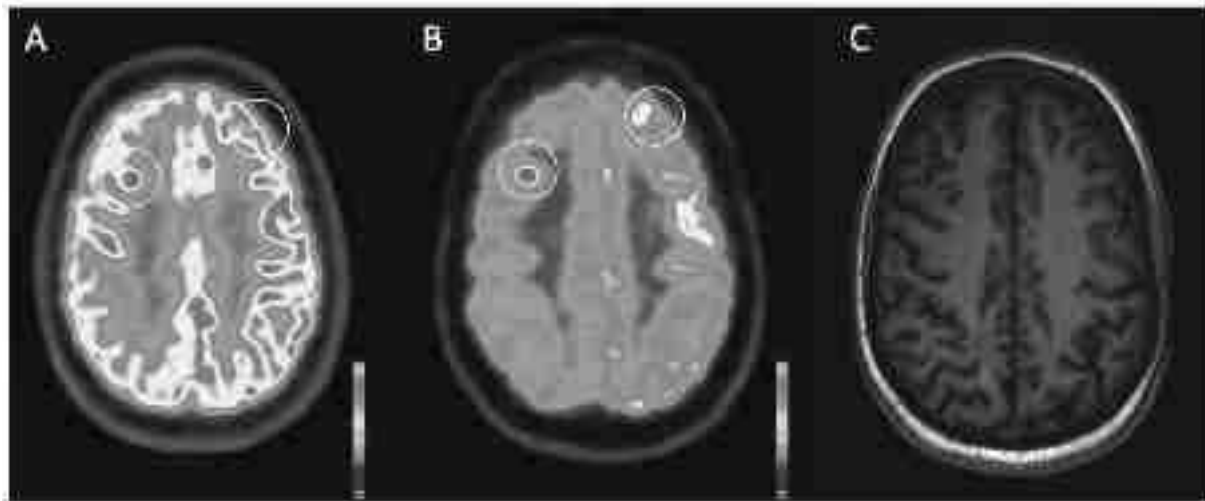


Figure 5: Délimitation d'une VOI tumorale et d'une VOI frontale corticale de référence sur les images axiales des acquisitions TEP à 30 minutes (A), à 4 heures (B) et l'IRM 3D T1 (sans injection).

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 (%) :

$$IR = (SUV_{max\ 4H} - SUV_{max\ 30min}) / SUV_{max\ 30min}$$

- Rétention normalisée (%) :

$$nIR = (nSUV_{max\ 4H} - nSUV_{max\ 30min}) / nSUV_{max\ 30min}$$

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.

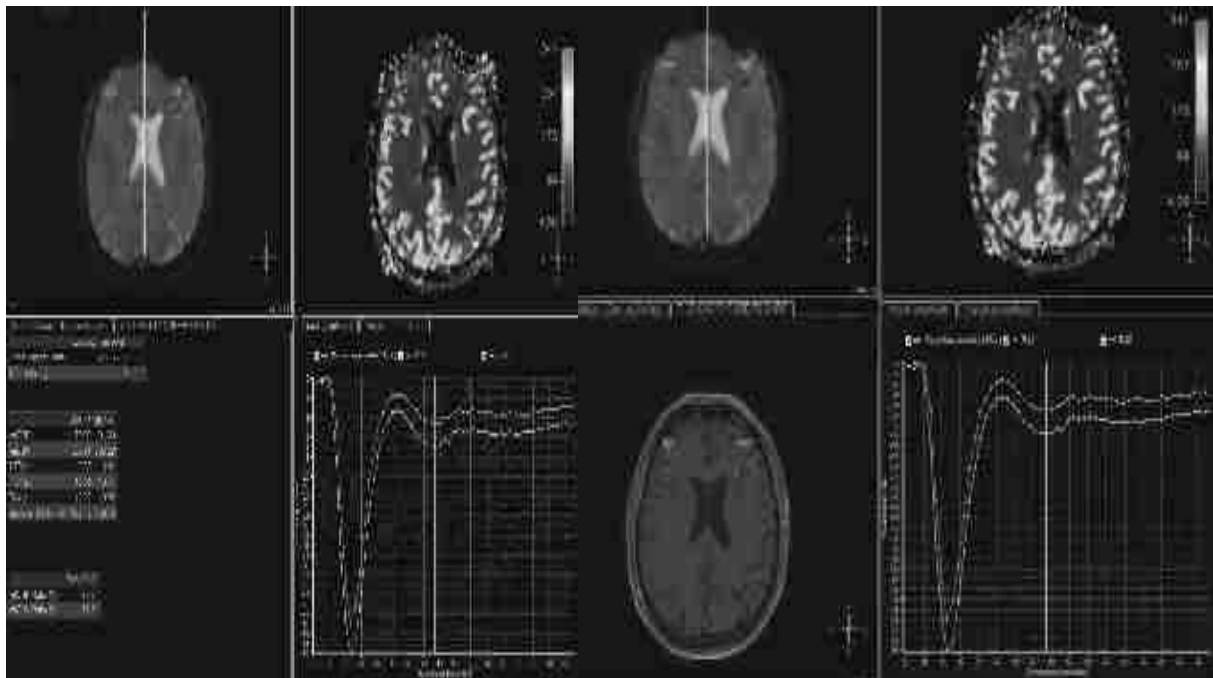


Figure 6 : Mesure de la perfusion d'une lésion frontale droite, prenant le PDC, avec rCBV=0,7, absence de néoangiogenèse (coupes axiales perfusion et T1 gadolinium).

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

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

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

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

Tableau 2 : Nombres de lésions évaluées par régions

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

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

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

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

Tableau 3 : Origine des métastases cérébrales.

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

- Récidive : 46 lésions
- Radionécrose : 98 lésions

3.1.1 TEP

3.1.1.1 Performance de la TEP dans le diagnostic différentiel de récurrence *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 récurrence. 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 récurrences (6,5% ; n=3/46) sont des « Faux-Négatifs » et ont été classées comme telles.

La sensibilité de la TEP pour différencier une récurrence 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 récurrence.

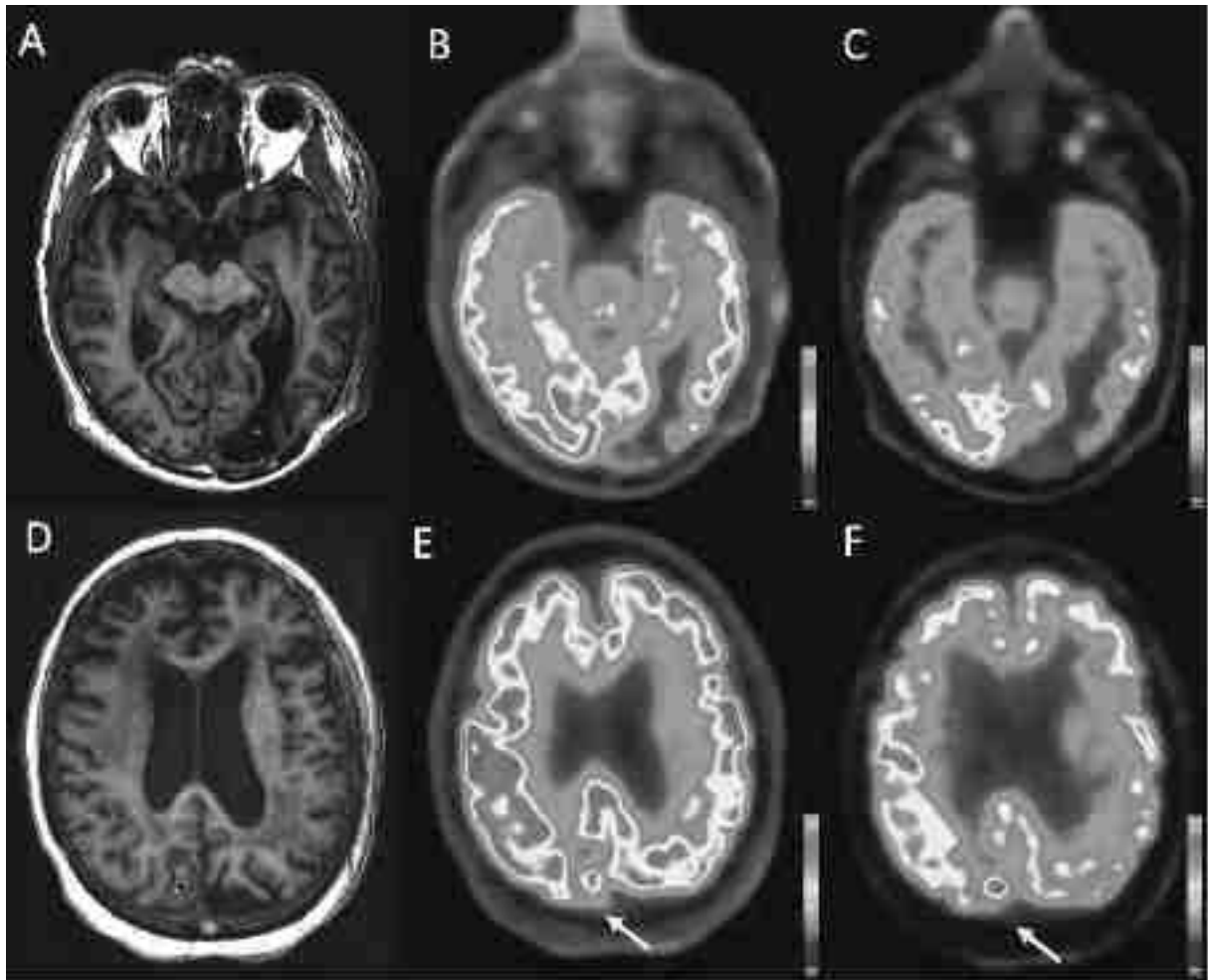


Figure 7 : Évaluation TEP pour le diagnostic différentiel de récurrence versus radionécrose.

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 récurrences et 94,9% (n=93/98) pour les radionécroses.

Le test de Kappa de Cohen, qui permet de mesurer l'accord entre observateurs seniors 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.

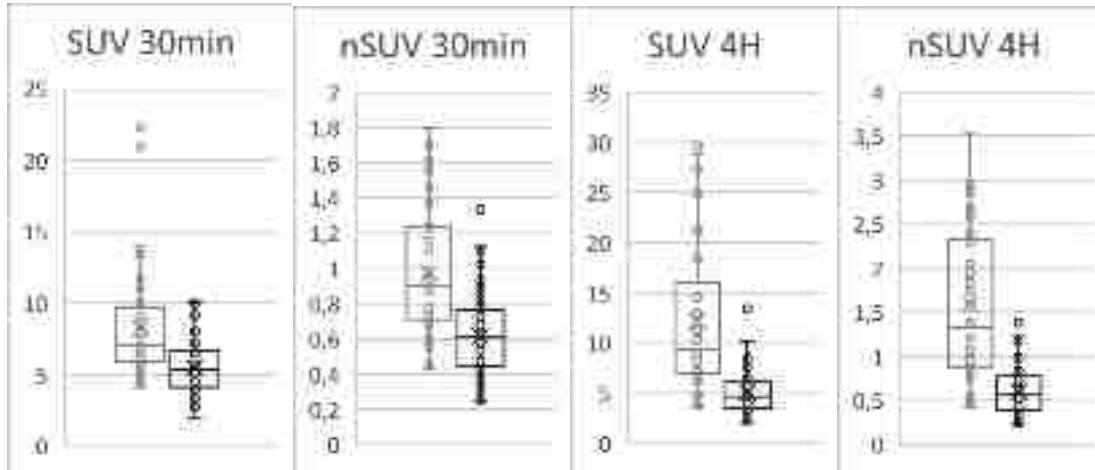


Figure 8 : Distribution des valeurs SUV et nSUV entre métastases en récidence (en rouge) et radionécrose (en noir) montrant des différences significatives entre les 2 groupes.

Ainsi, les SUV et nSUV mesurées à 30 min permettent déjà de différencier les récides 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 discriminer les récides des radionécroses (figure9 ; tableau 4).

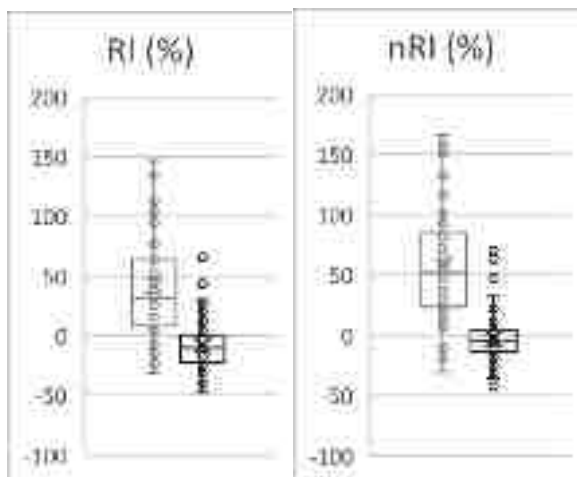


Figure 9 : Distribution des valeurs IR et nIR entre métastases en récidence (en rouge) et radionécrose (en noir) montrant des différences significatives entre les 2 groupes.

	Paramètres calculés	SUV (30min)	nSUV (30min)	SUV (4h)	nSUV (4h)	IR (%)	nIR (%)
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 .

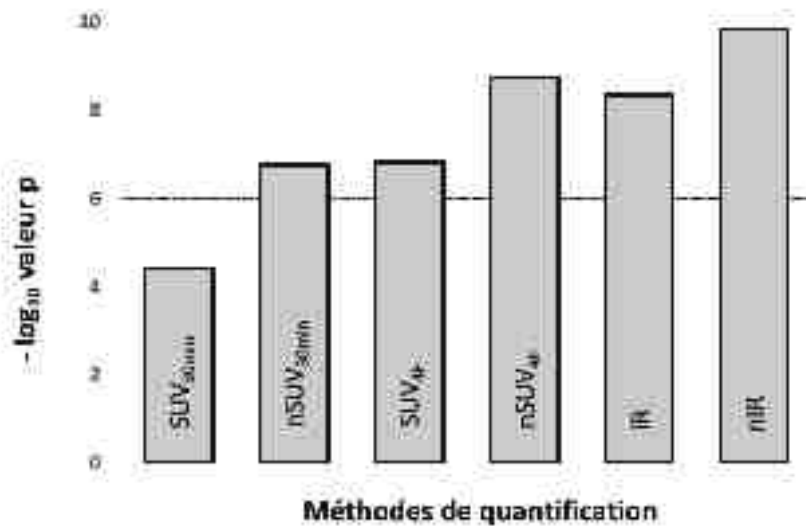


Figure 10 : Comparaison de la significativité de différentes méthodes de quantification en TEP.

3.1.2 IRM

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

Les lésions étaient soit classées en récurrence, 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.

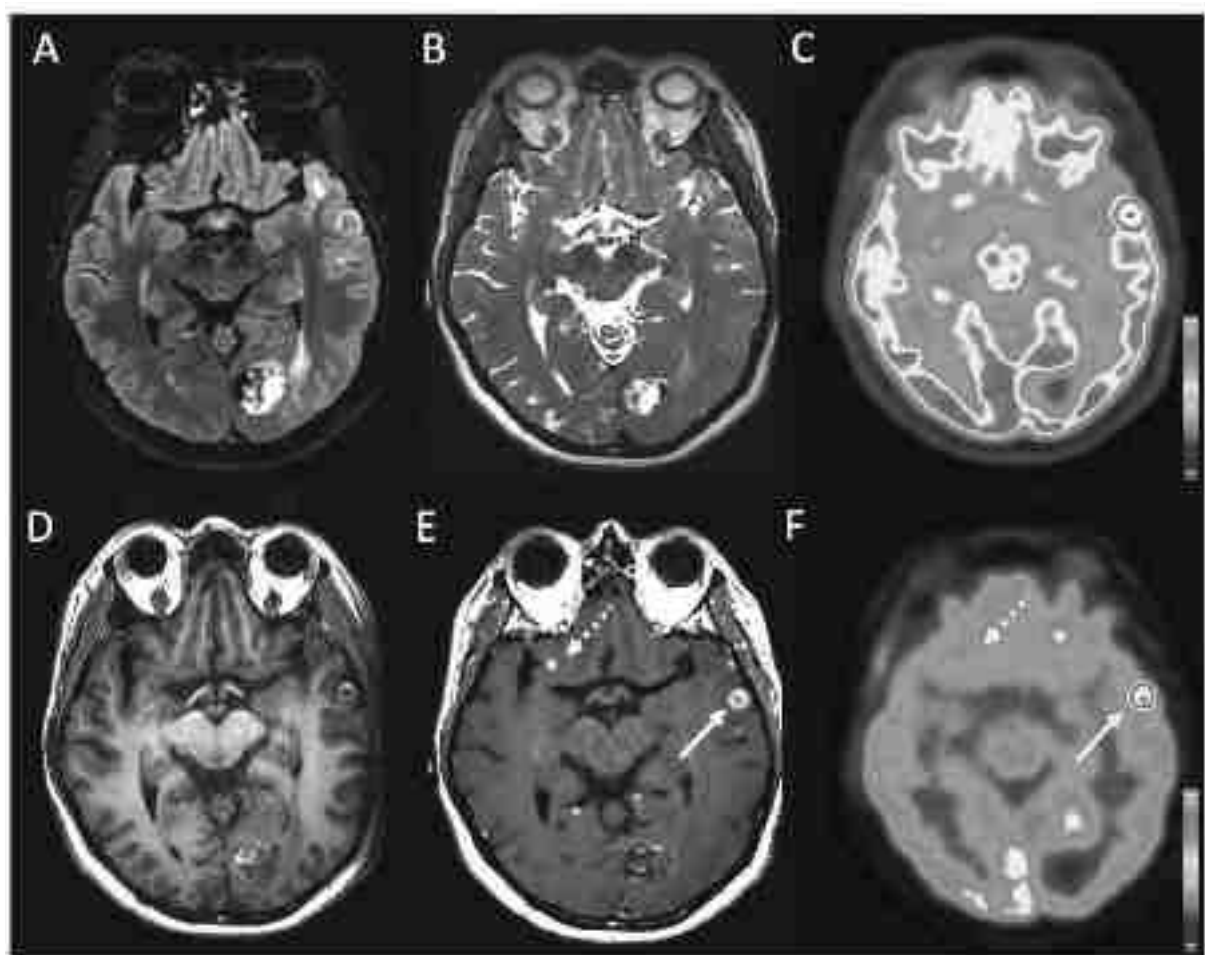


Figure 11 : Détection d'une nouvelle lésion en IRM non détectable en TEP. Coupes axiales : IRM FLAIR (A), IRM T2 (B), TEP ^{18}F -FDG 30 min (C), IRM T1 (D), IRM T1 Gd+ (E), TEP FDG 4H (F).

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
<i>TEP</i>	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%
<i>IRM globale</i>	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.

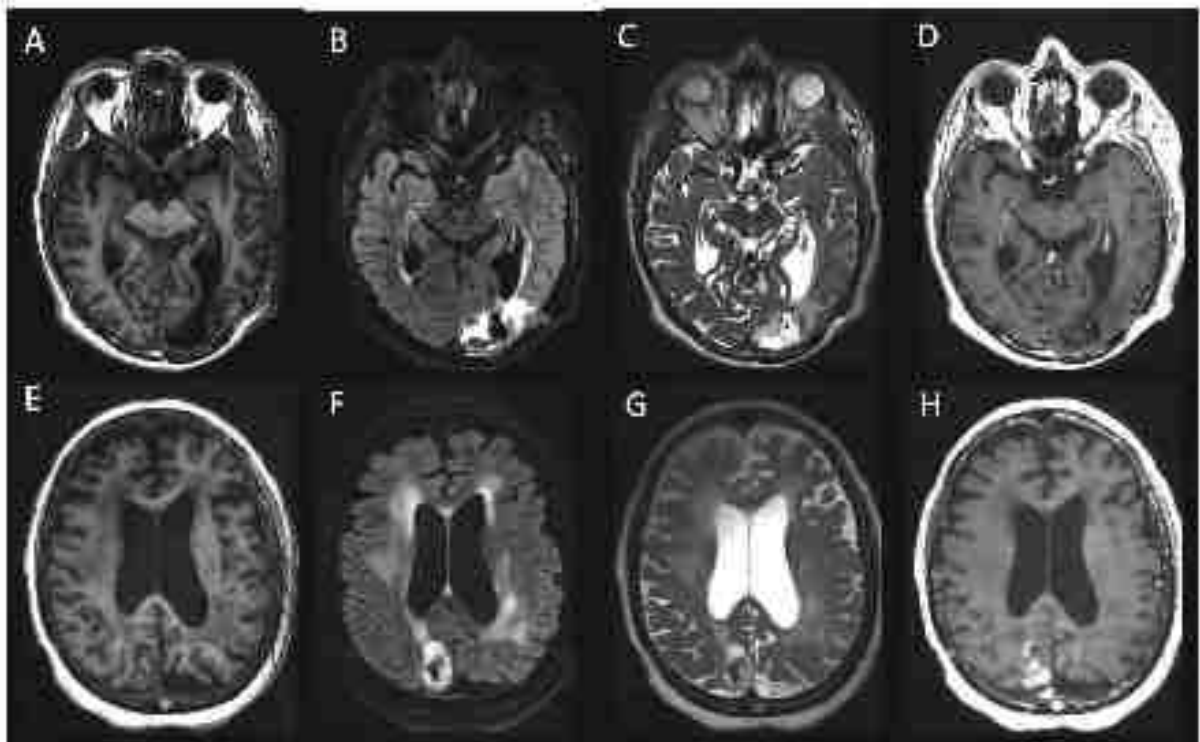


Figure 12: Evaluation IRM pour le diagnostic différentiel de récurrence *versus* radionécrose, coupes axiales T1 (A et E), T2 FLAIR (B et F), T2 (C et G), T1 avec gadolinium (D et H).

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'examen 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 récurrences 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 ^{18}F -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 ^{18}F -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 ^{18}F -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 ^{18}F -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 ^{18}F -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 radiotracer 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 ^{18}F =109 minutes) et les lésions tumorales présentent une rétention du radiotracer 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 récurrences 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 avons 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 ^{18}F -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 récurrences 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 récurrence 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 récurrence *versus* radionécrose

La sensibilité de l'IRM dite globale pour différencier une récurrence 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 récurrences 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 récurrence 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 récurrence 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 récurrences *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 récurrences 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 « Faux-négatifs ». La relecture inter disciplinaire a également permis d'identifier 4 cas de réponse partielle à la RT sur 5 cas des « Faux-positifs », confirmée par la visualisation des examens précédents. L'utilisation de la TEP/IRM a permis d'améliorer donc la sensibilité diagnostique de la TEP (de 78,3% à 84,8%). L'approche multimodale fait ainsi preuve d'une plus grande précision diagnostique et fournit un niveau de confiance supplémentaire par rapport aux modalités individuelles.

Les études de radiomique et l'utilisation de l'intelligence artificielle ont aussi montré leur intérêt dans le diagnostic différentiel de récurrence *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 récurrence 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 récurrence métastatique au niveau du lit tumoral traité par radiothérapie et que l'IRM reste l'examen de référence pour la détection de nouvelles métastases.

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


 Vu et approuvé
 Strasbourg, le 29 AOÛT 2023
 Professeur Jean MICHA
 Le Doyen de la Faculté de Médecine, Médecine et Sciences de la Santé


 Strasbourg, le 21/08/2023
 Le président du jury de thèse
 Professeur NAIMER

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>

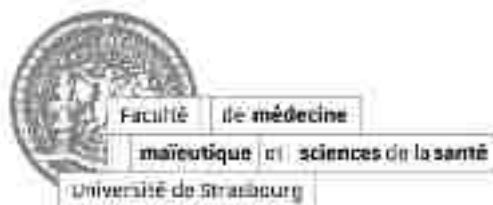
15. Pakneshan S, Safarpour D, Tavassoli F, Jabbari B. Brain metastasis from ovarian cancer: a systematic review. *J Neurooncol.* août 2014;119(1):1-6.
16. Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, Reyns N, Carpentier A, Mandonnet E, et al. Recommandations de l'Anocef pour la prise en charge des métastases cérébrales. *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, Métellus 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 Boisgucheneuc 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, Koefman 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 intra-axial 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, Soffiatti 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 ¹¹C-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 : Prénom :

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L.335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

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

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

J'atteste sur l'honneur

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

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

Signature originale :

À, le

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