



HAL
open science

Corrélation d'indices dérivés de la “ Standardized Uptake Value ” avec l'agressivité tumorale des gliomes à partir d'acquisitions statiques en TEP à la 18F-FDOPA : utilisation en pratique clinique

Lucile Janvier

► To cite this version:

Lucile Janvier. Corrélation d'indices dérivés de la “ Standardized Uptake Value ” avec l'agressivité tumorale des gliomes à partir d'acquisitions statiques en TEP à la 18F-FDOPA : utilisation en pratique clinique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01731983

HAL Id: hal-01731983

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731983>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2014

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Lucile JANVIER

Le 31 octobre 2014

CORRÉLATION D'INDICES DÉRIVÉS DE LA « STANDARDIZED UPTAKE VALUE » AVEC L'AGRESSIVITÉ TUMORALE DES GLIOMES À PARTIR D'ACQUISITIONS STATIQUES EN TEP À LA ¹⁸F-FDOPA : UTILISATION EN PRATIQUE CLINIQUE.

Examineurs de la thèse :

M.	G. KARCHER	Professeur	Président	
M.	P. OLIVIER	Professeur	Directeur	
M.	L. TAILLANDIER	Professeur	Juge	
M ^{me} .	M. BLONSKI	Docteure	Juge	1
M.	A. VERGER	Docteur	Juge	



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**

Vice-Doyen « Formation permanente » : **Professeur Hervé VESPIGNANI**

Vice-Doyen « Vie étudiante » : **M. Pierre-Olivier BRICE**

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
• « Gestion DU – DIU »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François 3
CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre
DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre
LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU -
Michel MERLE
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis
PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU -
Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD -
Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle
SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard
VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone
GILGENKRANTZ Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS -
Professeur Luc PICARD Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ -
Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET -
Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René
ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto

(JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

AVANT-PROPOS

Le hasard est le plus grand romancier du monde : pour être fécond, il n'y a qu'à l'étudier.

Honoré de Balzac, La Comédie Humaine.

LES DÉDICACES

À Monsieur le Président du jury

À Monsieur le Professeur Gilles Karcher

Professeur de Biophysique et de Traitement de l'Image

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Vous m'avez accueillie dans votre service il y a 4 ans.

Vous n'avez eu de cesse de nous encourager à chercher par nous-mêmes, à contribuer au service de Médecine Nucléaire de Nancy, à nous y impliquer et à mettre en commun nos connaissances.

J'ai apprécié votre ouverture d'esprit dans notre discipline à la croisée de diverses spécialités, votre sens de la coopération en particulier avec nos confrères radiologues, vos connaissances dépassant largement le champ de la médecine nucléaire.

En déployant tant d'énergie et d'investissement pour l'avenir de la Médecine Nucléaire, vous nous avez poussés à nous sentir concernés par les discussions aux sujets de la formation, de la place de la médecine nucléaire par rapport à la radiologie, et ainsi à nous impliquer dans les missions associatives de médecine nucléaire.

Vos qualités humaines nous assurent un accueil bienveillant à chacune de nos requêtes.

Votre jugement critique, vos conseils et votre soutien ne m'ont jamais fait défaut à chaque fois qu'ils m'ont été nécessaires. Vous avez su vous rendre disponible et réactif malgré la lourdeur des tâches qui incombent à vos fonctions.

D'autres étapes m'attendent à présent. Je vous remercie et vous témoigne ici toute ma gratitude.

À Madame et messieurs les juges

À Monsieur le Professeur Pierre Olivier

Professeur de Biophysique et de Traitement de l'Image

Vous m'avez fait un grand honneur de diriger cette thèse.

Votre humanité, votre dévouement, votre enthousiasme pour la recherche clinique et votre rigueur me guident dans mes choix professionnels.

Je suis sensible à la confiance et au soutien que vous m'avez manifesté.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon admiration respectueuse.

A Monsieur le Professeur Luc Taillandier

Professeur de Neurologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Je vous remercie sincèrement de votre disponibilité, votre soutien, vos conseils et d'avoir accepté d'apporter votre avis d'expert à ce travail malgré vos nombreuses obligations.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame la Docteure Marie Blonski

Docteure en Neurologie

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury.

Soyez assurée de ma vive reconnaissance pour votre contribution à ce travail, le partage de vos connaissances et de votre savoir-faire, vos conseils avisés, votre disponibilité et votre soutien qui ont rendu ce travail agréable et enrichissant.

Je vous exprime ici ma vive gratitude.

A Monsieur le Docteur Antoine Verger

Docteur en Médecine Nucléaire

Je vous remercie chaleureusement de m'avoir encadrée avec bienveillance, dynamisme et disponibilité pour cette thèse d'exercice de médecine, pour toute la confiance que vous me témoignez et pour votre enseignement.

Veillez trouver ici le témoignage de ma vive gratitude et de mon estime.

À nos enseignants

À nos Maîtres d'Internat,

À nos Aînés qui ont contribué à notre formation

Pr. Gilles Karcher

Pr Pierre Oliver

Pr. Pierre-Yves Marie

Dr. Wassila Djaballah

Dr Jean-Claude Mayer

Dr Marie-Hélène Laurens

Dr Pierre Thouvenot

Dr Fanny Netter

Dr Solène Grandpierre-

Paris

Dr Elodie Chevalier-

Mathias

Dr Antoine Verger

Dr Olivier Morel

Dr Grégoire Koehl

Dr Nicolas Didot

Dr Alain Merklung

Dr Sylvie Petit

Dr Lumintia Jager Teodor

Dr Sinan Ben Mahmoud

Dr Christian Platini

Dr Laurent Fignon

Dr Clémence Matta

Dr Pascal Bindi

Dr Brigitte Gilson

Dr Patrick Merlin

Dr Bernadette Weryha

Dr Julien Wertheimer

Dr Laure Rivail

Dr Vincent Lombard

Dr Toufik Batch

Dr Tahar Boudaa

Dr Karim Djaballah

Pr Brunotte

À nos médecins médicaux et radiopharmaciens

Dr Laëtitia Imbert

Dr Nicolas Veran

Dr Jeany Potdevin-Verdier

**À Mesdames et Messieurs les professeurs, docteurs, internes, étudiants, physiciens
médicaux et équipes soignantes**

Aux manipulateurs, secrétaires, infirmiers, aides soignants, aides physiciens, agents de service hospitaliers du service de médecine nucléaire du CHU de Nancy, des services de médecine nucléaire, de radiologie et d'oncologie médicale du CHR de Metz-Thionville, du service de médecine interne et néphrologie du CHR de Verdun, du service de cardiologie du CHU de Nancy. À vos compétences, vos qualités humaines, votre bonne humeur, votre disponibilité et votre enseignement. Merci à Nathalie, Claudine, Isabelle et Anne-Marie d'avoir fait en sorte de dégager des journées de travail sur cette thèse, d'être aussi chaleureuses, encourageantes et empathiques.

Au Dr Patrick Beauchesne, aux secrétaires et archivistes du service de neurologie du CHU de Nancy.

Aux internes de médecine nucléaire, d'oncologie médicale, de chirurgie oncologique, de médecine interne, de radiologie, de spécialités d'organe et chirurgicales pour avoir fait ensemble une partie de ce parcours, pour ces moments partagés à l'hôpital et en dehors.

Aux générations de futurs étudiants qui feront le choix de la médecine nucléaire, discipline à la croisée des chemins, qui combine technicité, transversalité, humanité, relationnel et nous donne le privilège de pratiquer une médecine en riche d'évolutions.

À mes futurs collègues de l'ANAIMEN, à nos futures missions pour développer la formation des jeunes médecins nucléaires. Je suis sûre que de bons moments et de belles réussites nous attendent dans cette tâche.

Aux compagnons de l'APIHNS, à son président, ses prédécesseurs et ses successeurs

Il y a encore beaucoup de missions à mener pour assurer de bonnes conditions de formation, de travail et de vie des internes en France et à Nancy. Merci pour votre engagement.

À ma famille

À celle qui m'entoure depuis toujours et à celle qui m'a adoptée.

L'esprit de famille ne s'invente pas, il m'a été transmis et me vient de vous tous.

À mes Parents Serge et Sylvie qui ont fondé les toutes premières bases de ce parcours. Aux talents et à la gloire de mon père, au courage de ma mère.

À Pierrot qui m'a souvent encouragée et félicitée.

À ma petite Sœur Marion chez qui se reflète une partie de moi et de qui je tire une certaine ténacité.

À ma Tante Jacqueline, symbole de femme engagée, de vraie Femme simplement.

À ma grand-mère Huguette, à son militantisme, à sa maison qui fût souvent ouverte pour moi, qui m'a même accompagnée lors de mes travaux estivaux entre deux années facultaires. À Louis Janvier.

À Cécile Darmigny qui pourrait être une sœur, à sa gentillesse et son hospitalité parisienne. À son frère Julien, qui représente bien ce caractère affirmé qui nous rassemble, qui nous a rassemblé dans des moments difficiles lors de mes premiers pas dans le service de Médecine Nucléaire à Nancy.

À tous mes oncles et tantes et aux cousins et cousines, en ces moments partagés, mêmes anciens. Je pense particulièrement à Christian, Julie, Hélène, Marcel, Geoffrey, Maryse, François.

Aux parents Daventure, Claude et Françoise et qui ont plus que rempli leur rôle quand on leur a demandé de m'épauler. À cette nouvelle maison qui fût un peu la mienne, à mon adolescence et à mes débuts à la faculté passés à vos côtés, qui furent décisifs. À ces personnes qui nous ont fait nous rencontrer. À votre générosité, à vos encouragements, votre façon de déboucher le champagne pour toute occasion et de me faire sentir importante. À Ghislaine, Maxime et la mémé Juliette. Merci.

À Armelle qui est à présent plus qu'un pilier pour moi. Par ta gentillesse sans limite, ta chaleur, ton hospitalité, tes qualités humaines, tu représentes un modèle, une Sœur, une famille entière pour moi. À Jean-Marc, un modèle de sérieux, à Christelle et Guillaume et leurs enfants.

À tous les Lovat, à leur façon de me faire une place dans la vie de famille. À l'avenir footballistique Bourguignon, Français! Mondial! incarné par Valentino-Croco et Rafaël-Tuto.

À Patch, Carlos.

À Poli...

À mes amis

À Clémence, l'unique. Je n'oublierai jamais nos journées de labeur remplies de ton humour, ta générosité. Merci d'avoir partagé nos doutes, nos espoirs, nos douleurs, nos réussites, nos événements de vie. Merci de m'écouter et de me connaître exactement. Merci de me garder toujours une place de te projeter encore à mes côtés. Merci de m'avoir introduite si naturellement dans ton cercle familial. Je souhaite te garder toujours dans le film de ma vie.

Tu feras part de mes remerciements chaleureux à Pépi, Peta et Martine, sans eux qui sait quelle médecine nous ferions aujourd'hui.

À ces personnes exceptionnelles que j'ai eu la chance de rencontrer durant ces études, et de garder prêt de moi.

À Amandine qui fût l'une des premières, avec qui j'ai partagé des instants inattendus, qui continue à me surprendre et m'a tant émue lorsqu'elle a achevé son parcours.

À mon amitié avec Caro, grâce à laquelle j'ai mis les pieds dans cet univers.

À Chichou, avec qui je vais au bout de tous mes rêves et avec qui je dédicace cette étape à Claude et Anne-Chantal.

À Rebecca, à ta persévérance exemplaire. À Mélanie, cette femme si digne. À Clémentine, cette sacrée riieuse. À Stéphanie, à ta force. À notre groupe.

Aux garçons qui ont essayé de se faire une place parmi ces femmes fatales : Alex Jouini, Benito et ses Adeline et Lili, Tony, Sylvain, Vivien, Pierre-Yves, Guillaume Legendre. Je déteste ne plus vous voir souvent.

À Guillaume Courtot, Aurélie, Clotilde, Patrice qui ont su rester dans ma vie, je vous en remercie.

À Lucie, À Stéphanie. À la scandaleuse Poupoule.

À mes collègues de tranchées en Lorraine, à cette chaleur humaine indispensable: Soydan, Lisa, Yohann, Laure, Maxime, Marc, Marie, Fanny, Morgane, Julien, Florent.

À mes amitiés liées et entretenues sur ce même terrain : Anaïs, Erwan, Remy, Grégoire, Olivier, Antoine, Cyril, Mathieu, Yalcin, Axel, Marine, Sabine, David, Guillaume Bron, Guillaume Porot, Jean-Christophe Faivre, Julien Campagne, Caroline Jack Jacquet, Guillaume Barbara, Cosker Eve, Baptiste, Antonino Cornito, Audo Tallandier, Cédric Geteheme, Jelila, Catoche, Marie, Mehdi. Aux virées et au sens de l'organisation événementielle de tous ces derniers. Je suis très heureuse d'avoir vécu ces moments avec vous, je vous souhaite bonheur et réussite pour la suite et aimerais vous retrouver quelque part dans l'avenir.

À mes collègues parisiens, de Chambrée, de France et au-delà : Anne-Laure, Cathy, Gauthier, Julien, Céline, Yacine, Sébastien, Jeremy, Soraya, Charles.

À mes amis de régates: Jeanne, Mélissa, Noémie, Olivia, Sophie, Sarah, Johanna, Walfroy, Olivier, PC, Kévin.

À LRCJEJBLCBGFYDJM, Phiphi. À Sébastien.

À ceux partis trop vite

À Jean-Pierre Carbillet.

À Charles.

À nos patients passés, présents et à venir.

Il vient une heure où protester ne suffit plus : après la philosophie, il faut l'action.

Victor Hugo, Les Misérables.

SERMENT d'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	12
LES DEDICACES	14
SERMENT D'HIPPOCRATE	35
TABLE DES MATIERES	37
DEVELOPPEMENT DU SUJET	40
RESUME	44
ABSTRACT	45
GLOSSAIRE	46
INTRODUCTION	48
1. SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES SUR LE SUJET	48
2. NATURE ET IMPORTANCE DU PROBLÈME ÉTUDIÉ	50
3. LACUNES ET INTERROGATIONS JUSTIFIANT L'ÉTUDE	51
4. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	52
CHAPITRE 1	54
PRE-REQUIS	54
1. GLIOMES	54
A. DÉFINITION	54
B. DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE	54
C. ÉPIDÉMIOLOGIE	56
D. RÔLE DE L'IMAGERIE	59
E. HISTOIRE NATURELLE	60
F. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE	62
2. TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS CÉRÉBRALE À LA ¹⁸ F-FDOPA	65
A. GÉNÉRALITÉS SUR LA TECHNIQUE DE LA TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS (TEP)	65
B. GÉNÉRALITÉS SUR LA TEP CÉRÉBRALE	67
C. PARTICULARITÉS DE LA TEP AUX ANALOGUES MARQUÉS DES ACIDES AMINÉS	68
D. QUANTIFICATION APPLIQUÉE À LA CARACTÉRISATION DES GLIOMES EN TEP À LA ¹⁸ F-FDOPA	69
CHAPITRE 2	72
CORRELATION D'INDICES DÉRIVÉS DE LA « STANDARDIZED UPTAKE VALUE » AVEC L'AGRESSIVITÉ TUMORALE DES GLIOMES À PARTIR D'ACQUISITIONS STATIQUES EN TEP À LA ¹⁸F-FDOPA : UTILISATION EN PRATIQUE CLINIQUE.	72
1. MATÉRIELS ET MÉTHODES	72
A. POPULATION	72
B. RÉALISATION DE L'EXAMEN TEP À LA ¹⁸ F-FDOPA	73

C. ANALYSE DES IMAGES	73
D. ANALYSE STATISTIQUE	74
E. REGLES ETHIQUES	74
2. RESULTATS	75
A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	75
B. INDICES DERIVES DE LA SUV ET GRADE TUMORAL	75
3. DISCUSSION	77
A. PRINCIPAUX RESULTATS	77
B. REPONSE A LA QUESTION	78
C. COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE EXISTANTE	78
D. LIMITES DE L'ETUDE ET BIAIS	80
E. GENERALISATION DES RESULTATS	83
F. CONCLUSION AVEC IMPLICATIONS POUR LA PRATIQUE MEDICALE	83
G. FORMULATION DE NOUVELLES HYPOTHESES DE RECHERCHE	83
CONCLUSIONS	85
CONFLITS D'INTERET	86
REMERCIEMENTS	87
ILLUSTRATIONS	88
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	94
ANNEXES	100
FIGURES	115
TABLEAUX	120
PERMIS D'IMPRIMER	122
RESUME DE LA THESE	123

DÉVELOPPEMENT DU SUJET

Cette thèse d'exercice de médecine est présentée au format d'une thèse-article.

L'article soumis à publication se trouve en Annexe 1.

Auteurs et affiliations

Lucile Janvier

Antoine Verger

Marie Blonski

Olivier morel

Jean-Michel Vignaud

Gilles Karcher

Luc Taillandier

Pierre Olivier

Coordonnées de l'auteur correspondant

Lucile JANVIER

Service de Médecine Nucléaire, Hôpital de Brabois, CHU-Nancy

Allée du Morvan

54500 Vandoeuvre-les-Nancy

France.

Tel: (+33) 3 83 15 39 09; Fax: (+33) 3 83 15 38 39;

a.verger@chu-nancy.fr

Titre

Corrélation d'indices dérivés de la « standardized uptake value » avec l'agressivité tumorale des gliomes à partir d'acquisitions statiques en TEP à la ^{18}F -FDOPA : utilisation en pratique clinique.

Mots-clefs

Gliomes ; grade histologique ; ^{18}F -FDOPA TEP ; analyse quantitative ; SUV

Title

Correlation of standardized uptake value derived indices with tumoral aggressiveness of gliomas in static ^{18}F -FDOPA PET : use in clinical practice.

Key words

Gliomas ; grading ; ^{18}F -FDOPA PET ; quantitative analysis ; SUV

RÉSUMÉ

Objectifs : La détermination du grade histologique des gliomes est nécessaire à l'évaluation pronostique et aux choix thérapeutiques optimaux. Le but de ce travail était d'établir l'existence ou non d'une corrélation entre la captation tumorale de ^{18}F -FDOPA quantifiée par des indices dérivés de la « standardized uptake value » (SUV) et le grade histologique des gliomes et de déterminer quels indices dérivés de la SUV étaient les mieux corrélés.

Méthodes : Trente-et-un patients furent rétrospectivement inclus (âgés en moyenne de 36,8 ans \pm 12.1 ans) parmi lesquels 21 présentaient des tumeurs de bas grade, présumées ou histologiquement prouvées, et 10 des tumeurs de haut grade. Des images statiques TEP étaient reconstruites a posteriori entre la 10^{ème} et la 30^{ème} minute après l'injection de ^{18}F -FDOPA. Des régions d'intérêt (ROI) sphériques de 20 mm de diamètre étaient centrées sur les foyers tumoraux et des iso-contours étaient définis à des niveaux de 50% et 80% du pic d'intensité. Le bruit de fond était quantifié par des ROI de 30 mm de diamètre apposées sur les striatas et les centres semi-ovales controlatéraux. La captation tumorale était évaluée par des indices dérivés de la SUV: SUVmax tumoral, SUVmean tumoral, SUVmax et SUVmean tumoraux mesurés par iso-contours, ratios tumeur/striatum (T/S) et tumeur/tissu cérébral sain (T/N).

Résultats : Tous les indices dérivés de la SUV étaient corrélés au grade tumoral de façon statistiquement significative ($p < 0,05$), à l'exception de la SUVmean 50% (NS). Les 2 indices les mieux corrélés étaient la SUVmean T/N et la SUVmean T/S, avec des coefficients de corrélation respectifs de 0,561 et de 0,522. L'analyse ROC déterminait les seuils optimaux respectifs de 1,33 et 1 avec des sensibilités et spécificités respectivement de 71% et 100%, et 67% et 100%.

Conclusions : Les indices dérivés de la SUV en TEP à la ^{18}F -FDOPA sont des données facilement disponibles en routine, bien corrélés au grade histologique des gliomes. Les indices les mieux corrélés sont la SUVmean T/N et la SUVmean T/S avec des seuils respectifs de 1,33 et de 1.

ABSTRACT

Purpose : Glioma grading is necessary for prognostic evaluation and optimal treatment decisions. The aim of this study was to establish whether a correlation between ^{18}F -FDOPA uptake with tumor grade was observed and to determine which of the SUV derived indices was the best correlated.

Methods : Thirty-one patients were retrospectively included (aged 36.8 ± 12.1 years) including 21 presumed or proven low-grade tumor and 10 high-grade tumor. Static PET acquisitions were post-reconstructed between 10th and 30th minute after injection of ^{18}F -FDOPA. Spheric regions of interest (ROI) of 20 mm were applied to tumors and isocontoured volumes were defined at levels of 50 and 80% of the peak intensity voxel. Background was quantified with 30 mm diameter ROIs on contralateral striatum and centrum semiovale. Tumoral uptake was evaluated with standardized uptake value (SUV) derived indices: SUVmax, SUVmean, SUVmax and SUVmean of isocontoured volume, tumor/striatum ratio (T/S) and tumor/normal brain ratio (T/N).

Results : All the SUV derived indices tested were significantly correlated with tumor grade, considering low-grade and high-grade groups ($p < 0.05$), except for the SUVmean 50%. The 2 best-correlated indices were SUVmean T/N and SUVmean T/S, with correlation coefficients of 0.561 and 0.522 respectively. Receiver-operating characteristic analysis defined optimal thresholds of 1.33 and 1 for sensitivity and specificity of 71% and 100% and 67% and 100%, respectively.

Conclusions : ^{18}F -FDOPA PET SUV derived indices are routinely available information that enables accurate discrimination of low-grade and high-grade gliomas. The best-correlated indices were SUVmean T/N and SUVmean T/S with thresholds of 1.33 and 1.

GLOSSAIRE

¹⁴C-MET [méhyl-¹⁴C]-L-méthionine
¹⁸F-FDOPA 18 F-fluoro-L-dihydroxyphénylalanine
¹⁸F-FET O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine
¹⁸F-FLT ¹⁸F-fluoro-thymidine
AA astrocytome anaplasique
AUC area under the curve
BHE barrière hémato-encéphalique
C11 carbone 11
DS déviation standard
F18 fluor 18
FDG fluorodésoxyglucose
GDBG gliomes diffus de bas grade
GG III gliomes de grade III
GG IV gliomes de grade IV
GGII gliomes de grade II
GHG gliomes de haut grade
IRM imagerie par résonance magnétique
NS non significatif
OA oligoastrocytome
OD oligodendrogliome
OMS organisation mondiale de la santé
OSEM ordered subset operation maximization
ROC receiver-operating characteristic
ROI Region Of Interest
SNC système nerveux central
SUV Standardized Uptake Value
T/N tumor/normal brain
T/S tumor/striatum
TDM tomodensitométrie
TEP Tomographie par Émission de Positions

INTRODUCTION

1. Synthèse des connaissances sur le sujet

Les gliomes représentent environ la moitié (49%) des tumeurs primitives du système nerveux central (SNC) en France (1) et environ 77% des tumeurs primitives malignes du cerveau aux Etats-Unis, où il existe un registre national (2). Le pic d'incidence pour les gliomes de grade II se situe vers 35 ans (3) et entre 74 et 85 ans pour les glioblastomes (4). La survie à 5 ans du diagnostic est évaluée à 44% tous grades et types histologiques confondus, variant de 4,7 à 79,1% pour les glioblastomes et les oligodendrogliomes (4). Il s'agit d'une pathologie imposant un coût important à la société en termes de soins médicaux, de létalité et de perte de la productivité en fonction de la localisation et des répercussions sur les fonctions cognitives. La détermination du grade est essentielle pour l'évaluation pronostique et les choix thérapeutiques optimaux (3). Ces tumeurs du tissu neuro-épithélial répondent à la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) (5). Elles comprennent les types histologiques astrocytaire, oligoastrocytaire et oligodendrogliome. Les tumeurs de grade I correspondent pour la plupart aux astrocytomes pilocytiques, qui sont des tumeurs à part, ne connaissant en règle pas de transformation maligne au cours de leur histoire naturelle et que l'on considère guéries après la chirurgie. Les grades II, III et IV sont déterminés en fonction du degré de prolifération cellulaire, de la présence de nécrose et d'une néovascularisation. La connaissance du grade des tumeurs permet de prédire leur comportement biologique et clinique. L'attitude thérapeutique est adoptée en particulier en fonction de cette classification et repose sur une combinaison de traitements (6)(7).

En préalable et parallèlement au diagnostic histologique, l'évaluation en imagerie tient une place essentielle. Elle participe au diagnostic, à l'évaluation pronostique et au suivi de ces tumeurs. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la technique de référence. Elle permet de détecter avec une haute sensibilité la taille et localisation d'une tumeur cérébrale (pondérations T1 et T2) (8). Elle met également en évidence un éventuel effet de masse, un oedème, une hémorragie, une nécrose ou des signes d'hypertension intracrânienne. Cette exploration permet de faire le diagnostic différentiel à la phase initiale et au cours du suivi et d'étudier les propriétés hémodynamiques des tumeurs. C'est l'étude des séquences après injection de chélate de gadolinium et de perfusion qui apporte des informations sur la nature dite maligne, c'est-à-dire de haut grade, ou non. Le rationnel est que les tumeurs de haut grade, correspondant aux grades III et IV de la classification de l'OMS présentent un

rehaussement de contraste lié à une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) causée par l'envahissement tumoral. Cette distinction connaît des limites. Par exemple une partie des gliomes de grade II peut présenter un rehaussement de contraste (9), environ 35% pour une série d'oligodendrogliomes (10). Certains gliomes de grade III, bien que de haut grade, ne présentent pas de rehaussement de contraste. De plus, des remaniements post-thérapeutiques peuvent être à l'origine d'une prise de contraste, sans qu'il y ait de composante tumorale de haut grade. Ainsi, la distinction entre radionécrose et récurrence sous la forme d'un gliome de haut grade peut être difficile.

C'est dans ce contexte qu'ont été développés les traceurs TEP en imagerie oncologique. Le plus connu, le fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG) a déjà été étudié en oncologie cérébrale mais présente l'inconvénient d'un rapport signal/bruit bas compte-tenu d'un haut degré de fixation du radiotracer par le cerveau sain (11). Le second radiotracer le plus étudié est la ^{11}C -méthionine (^{11}C -MET), qui reflète le transport d'acides aminés, augmenté au niveau des cellules tumorales (11). Ce type de traceur marqué au carbone 11, d'une durée de vie de 20 minutes, nécessite la présence d'un cyclotron à proximité, en règle générale situé dans un centre de recherche. L'accès à une TEP à la ^{11}C -MET est donc très limité et son utilisation est marginale. Le radioélément émetteur de positons le plus utilisé en routine est le fluor 18 ou ^{18}F . Le marquage de la méthionine par le ^{18}F est chimiquement impossible. D'autres traceurs fluorés du transport d'acides aminés ont donc été étudiés, regroupant les propriétés physiques du ^{18}F , le rapport signal/bruit élevé des acides aminés pour la détection de tissu tumoral dans le cerveau et un marquage chimique réalisable. Ceux-ci comprennent notamment la ^{18}F -fluoroethyl-L-tyrosine (^{18}F -FET), la 3'-désoxy-3'- ^{18}F -fluorothymidine (^{18}F -FLT) ou la 3,4 dihydroxy-6- ^{18}F -fluoro-L-phénylalanine (^{18}F -DOPA). En TEP à la ^{18}F -FET, lors du suivi longitudinal de patients présentant une transformation maligne, les ratios de SUVmean et de SUVmax tumeur/cerveau étaient significativement augmentés par rapport à l'examen de référence, ainsi que les profils de captation en fonction du temps. La combinaison de ces paramètres fournissait de meilleures performances que les modifications en imagerie IRM avec une exactitude de 81% contre 63% ($P=0,003$) (12). Une équipe a montré que la fixation de la ^{18}F -FDOPA était plus élevée dans les tumeurs de haut grade que de bas grade au stade initial mais ce résultat n'était pas retrouvé dans les tumeurs au stade de récurrence ayant été préalablement traitées (13). Un seuil de SUVmax à 2,72 permet d'avoir une sensibilité/spécificité respectivement de 85% et 89% (analyse ROC, aire sous la courbe 49 (AUC) de 0,86) pour différencier tumeurs de haut grade et bas grade. La fixation était

également corrélée à l'index de prolifération tumorale ($r = 0,66$, $p = 0,001$) au stade initial mais pas au stade de récurrence, retrouvée dans les tumeurs astrocytaires au contraire des tumeurs non astrocytaires. Une comparaison entre des critères issus de données statiques et dynamiques a montré que la prise en compte des critères dynamiques améliorait sensiblement mais non significativement les performances diagnostiques. La sensibilité/spécificité pour distinguer tumeurs de haut et bas grades était de 70% et 90% pour un seuil de SUVmean cette fois à 2,5, et respectivement de 100% et 80% pour identifier les tumeurs de haut grade au stade de récurrence avec le seuil de 1,8 (14). Les performances de la ^{18}F -FDOPA dans le diagnostic des récurrences sont supérieures à celles du ^{18}F -FDG avec une sensibilité de 100% contre 48% et une spécificité de 86% contre 100%, montrant une différence significative entre les deux méthodes pour les tumeurs de bas grade et non significative pour celles de haut grade (15).

2. Nature et importance du problème étudié

Les données de la littérature sont encore limitées. La ^{18}F -DOPA a déjà été utilisée dans d'autres indications, que ce soit pour la détection de tumeurs neuroendocrines (16) ou la détection de mouvements anormaux impliquant la voie dopaminergique (17). Son transport n'est pas dépendant de la rupture de la BHE (18). Ce radiotracer passe à travers la membrane cellulaire par des transporteurs propres aux acides aminés (19) (20) présents en masse dans les tumeurs gliales (21). La première constatation d'accumulation de ^{18}F -FDOPA a été établie en 1996, où il a été observé une accumulation du radiotracer par du tissu tumoral correspondant à un oligoastrocytome (22). Depuis, des études ont été réalisées afin de valider ce radiotracer en oncologie cérébrale. En 2003, une équipe a comparé la ^{18}F -FDOPA et la ^{11}C -méthionine, et mis en évidence une efficacité similaire des deux molécules pour la détectabilité des tumeurs cérébrales sur une série de 20 patients avec des niveaux de fixation du radiotracer similaires ($2,04 \pm 0,53$ en ^{18}F -FDOPA contre $2,05 \pm 0,91$ en ^{11}C -MET). Plusieurs études ont démontré la supériorité des traceurs du transport des acides aminés vs. ^{18}F -FDG, notamment pour le diagnostic de récurrence ou de gliome de bas grade (23) (24). Une étude réalisée sur 81 patients mettait en évidence une nette augmentation de la sensibilité de détection des lésions tumorales avec la ^{18}F -FDOPA, avec une sensibilité de 96 %, une spécificité de 86 % et une valeur prédictive positive de 95 %, les rapports de fixation les plus contributifs étant : fixation tumeur/striatum >1 ou fixation tumeur/hémisphère controlatéral $>1,3$ (24). D'autres études 50 ont également validé l'impact diagnostique de la ^{18}F -FDOPA (25)(26) (27). Ainsi, la ^{18}F -

FDOPA a l'AMM en France pour la détection de récurrence de tumeur cérébrale (28). Plus récemment, une équipe a démontré chez 59 patients une corrélation entre l'intensité de fixation de la ^{18}F -FDOPA par la tumeur, le grade tumoral et le degré de prolifération évalué par l'expression du Ki-67. Un seuil de SUVmax de 2,72 a été déterminé pour différencier des tumeurs de bas et de haut grade (13). Enfin, il existe un intérêt clinique démontré puisqu'une équipe a trouvé un impact clinique de la TEP à la ^{18}F -FDOPA chez 58 patients présentant une tumeur cérébrale ; le plan de traitement ayant été changé chez 41 % des patients. Le diagnostic de récurrence a été posé chez 33 % de patients supplémentaires, et a été exclu chez 17 % des patients après réalisation de l'examen TEP-TDM. Le suivi clinique ultérieur a permis de valider 75 % des changements thérapeutiques effectués (29).

3. Lacunes et interrogations justifiant l'étude

Le diagnostic non invasif du grade tumoral des gliomes intracérébraux reste un enjeu majeur. La découverte d'un gliome suspecté de bas grade, qu'elle soit fortuite ou révélée par des symptômes, est généralement suivie d'une période de surveillance clinique et radiologique avec une évaluation complète à 3 mois. L'une des difficultés rencontrées par les neuro-oncologues à ce stade est de détecter parmi ces tumeurs celles qui correspondent à des tumeurs de haut grade, rapidement évolutives, mais se présentent initialement comme des tumeurs de bas grade. Dans ces cas, le suivi et l'attitude thérapeutique sont radicalement différents. Aussi, quand bien même un diagnostic histologique est obtenu à partir d'un échantillon tumoral, celui-ci n'est jamais représentatif du métabolisme global de la tumeur notamment en raison de l'hétérogénéité cellulaire des gliomes. Le risque est de sous-estimer le potentiel d'évolutivité de la tumeur. Dans les gliomes dits de bas grade, appelés aussi gliomes diffus de bas grade (GDBG), le suivi a pour but d'évaluer l'évolution spontanée et d'adapter la prise en charge, en aidant à la décision d'exérèse chirurgicale ou de ré-intervention (30). Cette évaluation est effectuée le plus souvent sur la prise de contraste des tumeurs, et celle-ci dépend essentiellement de la rupture de la BHE. Or, certains GDBG ne présentent pas de rupture de cette barrière, et le diagnostic de ces derniers peut être donc difficile en IRM (31). Une augmentation rapide de volume de la tumeur avec ou sans signe neurologique associé est un argument pour une progression néoplasique. L'évaluation de la réponse au traitement en IRM reste complexe car les informations pronostiques ne peuvent être données, le plus souvent, que plusieurs semaines après le début du traitement. La plupart des patients sont traités conjointement par corticothérapie, pouvant induire une

diminution de taille de la tumeur (32). De plus, il peut être difficile de distinguer l'extension d'une tumeur de remaniements post-thérapeutiques tels que la nécrose post-radique. Les nouveaux traceurs TEP, complémentaires des données de l'IRM, apportent des informations plus spécifiques sur la fonctionnalité gliale telles que le degré d'hypoxie ou de prolifération.

Des seuils de fixation, déterminés à partir de ratios de SUV tumorale par rapport aux SUV du tissu cérébral sain, ont permis d'améliorer la spécificité de la TEP à la ^{18}F -FDOPA pour la détection des lésions tumorales tous grades confondus (24). Cette méthode permet en particulier de diminuer le nombre de faux positifs liés à une accumulation de radiotracteur due à une radionécrose. Cependant il n'a pas été défini de seuil permettant de différencier les tumeurs de bas et haut grade, cette étude ne retrouvant pas de différence significative entre les rapports de fixation des ces deux groupes. Une autre étude a permis de séparer les groupes de bas et haut grade (13). Le seuil a été déterminé à partir des valeurs de SUVmax. L'intensité de la fixation était bien corrélée à l'index de prolifération tumorale. Ces observations étaient décrites uniquement dans une population hétérogène de patients et dans le sous-groupe de patients au stade de diagnostic initial. En revanche chez les patients au stade de récurrence, la technique ne permettait pas la séparation des groupes de bas et haut grade. L'étude ne contenait pas d'analyse des ratios de fixations tumorale par rapport au tissu cérébral sain. Enfin, une étude a comparé les performances des données quantitatives statiques et dynamiques en TEP à la ^{18}F -FDOPA pour la détermination du grade tumoral (14). Elle concluait que les données dynamiques amélioraient sensiblement mais non significativement les performances diagnostiques. Les valeurs de SUVmax et de SUVmean permettaient de séparer les groupes de tumeurs de bas et haut grade dans une population hétérogène et dans le sous-groupe de patients nouvellement diagnostiqués. Pour ceux au stade de récurrence, seule la SUVmean permettait de séparer les groupes.

L'analyse quantitative en TEP à la ^{18}F -FDOPA devrait permettre de déterminer s'il existe, dans une population hétérogène, une corrélation entre le grade tumoral et différents paramètres quantitatifs tels que la SUVmax, la SUVmean et les rapports de SUV tumorale sur la fixation cérébrale physiologique; et quels sont paramètres les mieux corrélés au grade.

4. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude, rétrospective, était de déterminer si les indices 52 dérivés de la SUV tumorale en TEP à la ^{18}F -DOPA étaient corrélés au grade histologique des

gliomes dans une population hétérogène de patients. L'objectif secondaire était de montrer quels étaient les paramètres les mieux corrélés et d'évaluer leurs performances diagnostiques.

CHAPITRE 1

PRÉ-REQUIS

1. Gliomes

a. Définition

Les gliomes sont des tumeurs développées aux dépens du tissu de soutien du système nerveux central. Cette définition comprend, selon la 3^{ème} édition de la classification internationale des maladies pour l'oncologie (*International Classification of Diseases for oncology*, ICD-O-3) : les astrocytomes, les oligodendrogliomes (OD), les oligoastrocytomes (OA), les gliomes malins N-O-S (not otherwise specified), les glioblastomes (GBM), les tumeurs épendymaires, les tumeurs mixtes et quelques histologies rares (4)(5). Le grade tumoral est défini en fonction de la densité cellulaire, l'activité mitotique, la présence d'atypies nucléaires, d'une prolifération microvasculaire ou d'une nécrose. Schématiquement les GDBG comprennent les astrocytomes, les OD et les OA qui sont des tumeurs de grade II. Les gliomes de haut grade (GHG) comprennent les astrocytomes anaplasiques (AA), de grade III ; et les GBM, de grade IV. La classification histologique et le grade des tumeurs se trouvent en Annexe 2.

b. Diagnostic anatomo-pathologique

L'obtention d'un diagnostic anatomopathologique par biopsie ou exérèse chirurgicale d'emblée permet de déterminer le type et le grade selon la classification de l'OMS et doit s'appuyer sur l'analyse d'un fragment représentatif (30). Deux classifications histologiques des gliomes coexistent actuellement.

La classification de l'OMS s'appuie sur des critères purement histologiques avec comme facteur déterminant le type cytologique le plus représenté. C'est la classification qu'il est recommandé d'appliquer actuellement. Les astrocytomes diffus infiltrants (ADI) correspondent à une infiltration cérébrale par des cellules hautement différenciées et comprennent les astrocytomes fibrillaire, gémissocytique et protoplasmique. Ils peuvent présenter des remaniements kystiques. Les oligodendrogliomes (OD) sont des tumeurs infiltrantes bien différenciées. Des remaniements kystiques, hémorragiques et des calcifications peuvent être observés. Les oligoastrocytomes (OA) sont établis en présence

évidente des deux types cytologiques.

Le grade de malignité est défini selon la densité cellulaire, l'activité mitotique, la présence d'atypies nucléaires, d'une prolifération microvasculaire ou d'une nécrose. La connaissance du grade, associé à l'âge, le statut neurologique et neuropsychologique, la localisation tumorale, la présence d'un rehaussement de contraste, l'étendue de la résection chirurgicale, le volume tumoral initial, l'index de prolifération tumorales et les altérations génétiques permet de prédire l'évolution et la réponse thérapeutique (5). Le filament intermédiaire GFAP (glial fibrillary acid protein) est recherché couramment en immunohistochimie et est exprimé par les astrocytes tumoraux, les astrocytes réactionnels et par certains oligodendrocytes. La mise en évidence de son expression ne fait que confirmer l'origine gliale des cellules tumorales.

La classification de l'hôpital de Sainte-Anne est un système anatomo-radiologique. Elle s'appuie sur l'observation d'une corrélation radiologique et anatomo-pathologique. Celle-ci a permis de distinguer une composante tumorale solide et une composante infiltrante de cellules tumorales isolées. La première peut s'accompagner d'une microangiogénèse qui se traduit en imagerie morphologique par un rehaussement du contraste. L'appréciation de la microangiogénèse s'appuie sur la présence d'une hyperplasie endothéliale et sur le rehaussement du contraste en IRM. La présence d'au moins l'un de ces critères détermine la classification en grade B et en grade A dans les autres cas. Dans cette classification, les tumeurs astrocytaires de bas et haut grade présentent toujours une composante tumorale solide, siège d'une microangiogénèse et présentent un rehaussement de contraste. Les OD et OA sont considérés soit purement infiltrants soit mixtes. Lors de l'évolution d'un OD, l'apparition d'un rehaussement de contraste traduit celle d'une microangiogénèse, donc d'une composante tumorale solide et marque une évolution vers un haut grade de malignité.

Le recouplement des données de ces deux systèmes révèle des discordances. Par exemple, la classification de Sainte-Anne ne distingue pas le groupe des astrocytomes diffus. De plus, dans la classification de l'OMS, les astrocytes réactionnels pouvant prendre un aspect dystrophique, des tumeurs pourraient être classées comme astrocytomes en raison de la présence d'une gliose réactionnelle, masquant une infiltration oligodendrogliale isolée. Il n'existe actuellement pas de marqueur spécifique oligodendrocytaire. Cette difficulté n'est pas jugulée par la recherche de GFAP qui permet uniquement d'identifier la nature gliale des cellules. L'étude histologique ne permet pas de différencier les oligodendrocytes

tumoraux des oligodendrocytes normaux inclus, ni les astrocytes tumoraux des astrocytes réactionnels sur les seuls critères morphologiques.

Les tumeurs purement infiltratives sont donc de diagnostic difficile, en particulier par la rareté des cellules tumorales dans les formes infiltrantes pures associée à la présence d'une réaction gliale. Le diagnostic du type histologique n'est pas aisé, les classes se recoupant partiellement en l'absence de marqueur absolument spécifique. Par exemple lorsque le prélèvement concerne la périphérie d'une lésion il est difficile de faire la différence entre le tissu tumoral et une gliose réactionnelle. Compte-tenu de l'hétérogénéité fréquente du tissu tumoral, il est nécessaire de confronter ces résultats aux informations issues de l'imagerie morphologique et fonctionnelle.

c. Epidémiologie

Facteurs de risque

Quelques facteurs de risque exogènes sont bien établis, parmi lesquels l'exposition à de grandes doses de radiations thérapeutiques et de chimiothérapie. Les facteurs de risque endogènes comprennent le sexe masculin, l'âge et les antécédents familiaux. Une susceptibilité génétique est évoquée devant le regroupement de cas au sein d'une même famille et l'association de syndromes héréditaires causés par des mutations connues à une prévalence élevée de gliomes ou de médulloblastomes (neurofibromatose, sclérose tubéreuse, rétinoblastome, syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Turcot, syndrome des hamartomes multiples). Néanmoins, le rôle de variants génétiques plus fréquents dans les gliomes sporadiques n'est pas défini. Les facteurs comme certains polymorphismes pourraient déterminer une augmentation du risque lors de l'exposition à des facteurs environnementaux, malgré une hétérogénéité de l'expression des gènes suspectés parmi les grades et les types histologiques.

Incidence

L'incidence des tumeurs du SNC, malignes ou non, est d'environ 16 pour 100 000 habitants/an aux Etats-Unis (33). Le taux d'incidence des gliomes tous stades confondus a été évalué à 6 pour 100 000 personnes/an dont 3,1 pour 100 000 personnes/an de GBM. Il est au total 1,4 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes. L'incidence des tumeurs du SNC est la plus faible chez les enfants et la plus élevée chez les personnes âgées, avec des différences dans la distribution des types histologiques en fonction de la tranche d'âge (4).

Prévalence

Selon le registre américain des tumeurs du SNC qui a colligé les données épidémiologiques des tumeurs primitives bénignes ou malignes de 49 registres entre 2005 et 2009, les gliomes représentent globalement 30% des tumeurs du SNC. Les GBM, un type de tumeur maligne, sont le type histologique de tumeur du SNC le plus fréquent après les méningiomes qui sont, quant à eux, de type histologique bénin. Plus de la moitié des gliomes est représentée par les GBM, et plus des $\frac{3}{4}$ des gliomes si l'on y ajoute les tumeurs astrocytaires. Dans près de 9% des cas, les tumeurs du SNC touchent des personnes âgées de 20 à 34 ans, les gliomes comptant pour 31% de ces tumeurs et pour 81% des tumeurs malignes.

Mortalité

Le taux de survie 5 ans pour les GBM est estimé à moins de 5%, alors qu'il est d'environ 25% pour les astrocytomes anaplasiques, 50% pour les astrocytomes diffus et de plus de 75% pour les oligodendrogliomes. Le taux de survie ajusté à l'âge décroît avec l'âge au diagnostic pour la plupart des histologies.

Facteurs pronostiques

L'évaluation pronostique des GDBG repose sur plusieurs facteurs intriqués et reste très complexe. Un score pronostique établi par l'UCSF (University of California, San Francisco) (34) est basé sur 4 points, liés à la survie globale et sans rechute : la localisation de la tumeur, son diamètre maximal, l'âge et le score d'état général. Un autre protocole, établi par l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), a basé son score pronostique sur l'âge, le diamètre de la tumeur, le type histologique, le franchissement de la ligne médiane et les signes cliniques objectifs au moment du diagnostic (35). La vitesse de croissance tumorale est associée à un pronostic plus sombre au-delà du seuil de 8mm/ an. Plusieurs études ont évalué l'impact pronostique de certains marqueurs biologiques (36)(37). Les scores globaux nécessitent davantage d'éléments pronostiques parmi lesquels la biologie ou l'imagerie, notamment fonctionnelle.

Dans les GHG, la médiane de survie est significativement corrélée à l'âge, au statut neurologique et cognitif représenté par l'indice de performance de Karnofsky et par le score de performance de l'OMS en préopératoire, à la localisation tumorale (localisation frontale de bon pronostic) (38), à la qualité de la résection chirurgicale et aux traitements adjuvants 57

reçus (38). Contrairement aux GDBG, l'impact de la vitesse de croissance tumorale n'a pas été étudié.

En imagerie, la présence d'un œdème péri-tumoral avant traitement, de multiples localisations ou d'une nécrose dans un gliome de grade III sont des marqueurs pronostiques péjoratifs (39). Le volume tumoral semble être un facteur de mauvais pronostic, directement lié au retentissement neurologique, fonctionnel et à la possibilité d'une chirurgie d'exérèse plus ou moins complète. Les patients atteints d'une tumeur frontale ont une survie plus longue que ceux présentant une tumeur temporale ou pariétale. Certaines valeurs issues des études de spectroscopie RMN ont montré une corrélation inverse avec la survie. Le volume sanguin cérébral tumoral relatif (rCBV) maximum est plus élevé dans les GBM que les astrocytomes de grade III (40).

En histologie, l'hyperplasie endothéliale et la nécrose sont des marqueurs pronostiques essentiels (41). L'index de prolifération cellulaire déterminé par l'expression de Ki-67 est inversement corrélé à la survie dans les astrocytomes de grade II, III et IV et corrélé au grade avec une validité pour tous les types histologiques. En revanche il ne semble pas y avoir de corrélation avec la survie au sein des GBM. La délétion hétérozygote de 1p et de 19q est fréquemment retrouvée en cas d'oligodendrogliome. La délétion 1p apparaît être un facteur de bon pronostic dans les oligodendrogliomes et les gliomes mixtes (3). On distingue deux groupes parmi les oligoastrocytomes: ceux présentant des délétions 1p et 19q et ceux avec une délétion du chromosome 10 et un gain du chromosome 7 (3). La recherche de codélétion 1p 19q est nécessaire dans les gliomes de grade III. Elle indique un meilleur pronostic qui combine un facteur pronostique propre et un facteur prédictif d'une meilleure réponse aux traitements complémentaires. Le traitement de première ligne est déterminé par l'existence ou non de cette codélétion et non par le type cytologique. La mutation du gène IDH 1 est un marqueur de diagnostic robuste, plus fréquemment présente dans les GBM secondaires que primaires. Elle est un marqueur indépendant de survie, facteur de bon pronostic quelque soit le grade (42). Les patients codélétés et mutés IDH 1 déterminent le groupe de meilleur pronostic, ceux présentant la mutation IDH isolée déterminent un groupe de pronostic intermédiaire et ceux ne portant aucune des modifications ont le pronostic le plus défavorable. Bien que retrouvé de façon préférentielle dans les GBM secondaires par rapport aux GBM primaires, le statut p53 ne semble pas être un facteur pronostic pertinent (43). La surexpression par amplification du récepteur de l'épidermal growth factor (EGFR) serait un facteur de bon pronostic et il existerait un lien entre l'intensité du marquage et la

radiorésistance dans les GBM (43). Les délétions 1p et 19q ainsi que les codélétions sont rares dans les GBM en comparaison avec les oligodendrogliomes. Il n'a pas été montré de relation statistique significative entre le statut 1p et les GHG. La délétion 10q pourrait être un facteur de mauvais pronostic. Le gène PTEN situé dans le bras long du chromosome 10 code pour une protéine jouant un rôle dans la prolifération cellulaire et l'apoptose. Sa mutation dans certains AA semble être de mauvais pronostic. En revanche sa surexpression dans une série de GBM est corrélée à un meilleur pronostic, suggérant l'implication de voies de régulation différentes. Le gène O⁶ méthyl guanine méthyl transférase (O⁶ MGMT) localisé en 10q code pour l'enzyme MGMT capable de réparer les lésions causées par les agents alkylants utilisés en chimiothérapie et de favoriser la chimiorésistance. L'inactivation de MGMT par méthylation de son promoteur dans les GHG est un facteur prédictif de chimiosensibilité (43) (44) (45). Certains admettent qu'en l'absence de chimiothérapie la méthylation de MGMT pourrait être un facteur de mauvais pronostic. Enfin, les résultats des études de profil d'expression génique par la technique des puces à ADN font évoquer l'existence de facteurs pronostiques indépendants plus puissants que l'histologie (41).

d. Rôle de l'imagerie

La prise en charge en neuro-imagerie est cruciale et vise initialement à orienter le diagnostic et à éliminer d'autres pathologies. Elle repose essentiellement sur l'IRM multimodale. L'IRM initiale doit comporter des séquences T1 avant et après injection d'un chélate de gadolinium, T2 ou FLAIR. Les trois plans de l'espace doivent être explorés par une même technique, avec les mêmes épaisseurs de coupe. La détermination du site biopsique est cruciale pour l'évaluation pronostique dépendant du contingent tumoral le plus agressif et pour connaître le degré de représentativité de la tumeur. À cette base peuvent s'ajouter des séquences d'IRM fonctionnelle d'activation, de perfusion, de diffusion, de tenseur de diffusion, une spectroscopie, une TEP ou une SPECT. Les images de diffusion permettent de faire le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies notamment ischémique. Les séquences de perfusion cérébrale recherchent une zone hyper-perfusée qui témoigne d'une évolution vers l'anaplasie. La spectroscopie aide à établir le diagnostic différentiel avec les étiologies inflammatoires, vasculaires et d'autres types histologiques. Une IRM fonctionnelle d'activation précise les rapports de la lésion avec les structures éloquentes. Elle manque cependant de fiabilité avec une sensibilité limitée pour la motricité et le langage par exemple, du fait d'un découplage neuro-vasculaire. Le tenseur de diffusion actuellement

réservé à la recherche précise le retentissement de l'infiltration tumorale sur les faisceaux de substance blanche et aspire à être intégré dans l'évaluation pré-chirurgicale (46). L'IRM pré-opératoire peut être couplée à la neuronavigation. L'échographie peropératoire permet le repérage du tissu résiduel et oriente les stimulations électriques corticales et sous-corticales.

L'IRM post-opératoire précoce évalue la qualité d'exérèse bien que le diagnostic de résidu tumoral soit parfois difficile et fasse appel à l'évaluation post-opératoire tardive. Le suivi doit aider à la décision d'intervention ou de ré-intervention et de traitement par radio ou chimiothérapie. Il doit être réalisé tous les 3 mois, en conservant ensuite un rythme biannuel chez les survivants à long terme. L'IRM fonctionnelle permet de suivre la réorganisation des réseaux neuronaux dans les suites d'une exérèse subtotale permettant d'envisager une reprise en vue d'une exérèse complète sans déficit fonctionnel (47). Les séquences de perfusion répétées lors du suivi mettraient en évidence les foyers de transformation anaplasique plus précocement que la détection d'une accélération de la pente de croissance tumorale ou l'apparition d'un rehaussement de contraste. Une nouvelle IRM doit être pratiquée pour le centrage d'une éventuelle radiothérapie. La réponse thérapeutique doit être évaluée selon les critères RECIST et RANO (48). Elle vise à mesurer l'évolution du volume lésionnel. La mesure des plus grands diamètres dans les trois plans est la méthode la plus simple et la plus systématiquement appliquée. Elle induit une surestimation des volumes mais permet d'évaluer l'évolution volumique sous traitement. Elle est suivie de façon plus précise par les techniques de segmentation. Le recours à la chimiothérapie requiert la définition de critères d'efficacité thérapeutique pour décider de la poursuite, de l'arrêt ou du changement de drogues ou de stratégie thérapeutique. Après chimiothérapie il existe des modifications non quantifiables de l'intensité des hypersignaux FLAIR ou T2. La spectroscopie RM peut montrer des modifications parallèles à l'évolution volumique pouvant refléter l'efficacité du témozolomide mais sa diffusion à grande échelle n'est pas appliquée (3) (49).

L'imagerie métabolique trouve son intérêt dans la possibilité de détecter des signes de réponse thérapeutiques précédant les signes morphologiques.

e. Histoire naturelle

Les tumeurs gliales de grade I sont des lésions avec un potentiel de prolifération bas. Ce groupe de tumeur bien à part présente souvent une stabilisation spontanée.

L'astrocytome pilocytique qui affecte principalement les enfants et adultes jeunes en est un

exemple. La transformation maligne est rare et la résection chirurgicale conduit à la guérison ou à une survie prolongée dans la plupart des cas (50). Ce type de tumeur n'est pas étudié dans ce travail.

Les GDBG correspondent au groupe désigné lorsque l'on parle de « bas grade » (BG). Leur histoire naturelle est mal connue. Il semble exister une période occulte puis une période de visibilité clinique et radiologique. Après une phase initiale asymptomatique dont la durée moyenne n'est pas connue, les GDBG radiologiquement détectables ne se traduisent parfois que par des troubles fonctionnels neurologiques rares et discrets. On note à cet effet que du tissu fonctionnel persiste au sein de cellules tumorales isolées et que la lente évolution volumique permet une adaptation cérébrale par plasticité avec une réorganisation dynamique des réseaux fonctionnels envahis. En histologie il est observé des plages tumorales infiltrantes de faible densité cellulaire (3)(4). Les GDBG sont scanographiquement détectables mais leur évaluation morphologique repose sur l'IRM. Ils présentent généralement un hyposignal T1 homogène et un hypersignal T2 et FLAIR. Ils ne montrent classiquement pas de rehaussement de contraste après l'injection de chélate de gadolinium, mais celle-ci peut être observée et sa valeur pronostique est discutée (9). La vitesse d'évolution du diamètre tumoral moyen apprécié à partir de la volumétrie tumorale mesurée sur des IRM successives a permis de distinguer des groupes de patients avec un pronostic différent. Le diamètre tumoral moyen des GDBG connaît une croissance spontanée et linéaire moyenne d'environ 4 mm/an (51), bien que cette croissance ne soit pas symétrique et que l'infiltration migre préférentiellement le long des voies axonales. Lorsque la pente de croissance est inférieure à 8 mm/an la médiane de survie est supérieure à 15 ans et lorsqu'elle est supérieure à 8 mm/an celle-ci chute à 5 ans (52). Les GDBG connaissent une évolution inéluctable plus ou moins rapide vers la transformation anaplasique sans que l'on puisse prédire le moment de sa survenue. Les modifications cliniques et en IRM traduisent une prolifération cellulaire accélérée, une néo-angiogenèse avec apparition de plages tumorales destructrices. On observe une accélération de la pente de croissance tumorale, l'apparition d'un rehaussement de contraste et d'éventuelles complications (hypertension intracrânienne (HIC), nécrose, effet de masse, œdème). L'expression clinique est alors bruyante avec l'installation de déficits, d'HIC et manifestations épileptiques (3).

Bien qu'il soit nécessaire de définir des groupes de tumeurs homogènes en s'appuyant sur une classification de fait réductrice, il semble exister un continuum entre une tumeur de grade II histologique et une tumeur de grade III présentant des foyers de

transformation anaplasique. L'occurrence de transformations génotypiques et l'acquisition d'un phénotype de malignité plus agressif avec apparition de microvaisseaux se traduit en IRM par l'apparition d'un rehaussement de contraste. La caractérisation de ce rehaussement de contraste permet de dégager des groupes de patients au pronostic plus sombre et aide à identifier les tumeurs à haut risque de progression maligne (9), lorsqu'on observe une augmentation volumique du rehaussement de contraste ou un aspect nodulaire par exemple. Cependant il a été rapporté sur une série de 24 patients que 35% des tumeurs oligodendrogiales de bas grade présentaient une prise de contraste (10).

Les voies de transformation sont à distinguer en fonction du type histologique. Les mutations de TP53, gène codant pour la phosphoprotéine nucléaire p53 impliquée dans les processus de réponse après lésion de l'ADN, sont observées dans 37 à 58% des GBM, plus fréquentes dans les GBM secondaires que dans les GBM primaires. Les astrocytomes de grade II puis III évoluent vers des GBM secondaires suite à l'accumulation d'altérations génétiques conduisant à la perte de contrôle du cycle cellulaire médié par des mutations de p53. L'amplification d'EGFR et de MDM2, la délétion 10p et la mutation PTEN caractérisent la voie des GBM primaires.

f. Stratégie thérapeutique

GDBG

Chirurgie

L'évolution spontanée des GDBG conduit à des handicaps neurologiques et au décès (52). L'attitude thérapeutique a pour but de retarder la transformation anaplasique et d'augmenter la survie. Une attitude interventionniste est actuellement adoptée aux dépens d'une stratégie abstentionniste qui était encore récemment la règle. La résection chirurgicale maximale, au mieux en condition éveillée, a montré un impact significatif sur le risque de transformation anaplasique et la survie globale dans les GDBG (53). Elle constitue donc l'option thérapeutique privilégiée (6). Le challenge est d'optimiser le ratio bénéfice/risque par une chirurgie unique ou en plusieurs temps la plus complète possible en réduisant le risque de séquelles (54) et en tenant compte d'une variabilité anatomo-fonctionnelle.

Radiothérapie

Il n'a pas été montré d'augmentation de la survie après radiothérapie post-opératoire, seul a été observé un bénéfice de survie sans progression après radiothérapie post-

opératoire immédiate versus radiothérapie différée au stade de reprise évolutive (55). Cependant dans cette étude la survie après traitement d'une rechute était plus courte en cas de radiothérapie immédiate. Il est donc possible de la différer chez les patients en bon état général pour réserver cette option au stade de rechute. Certains sous-groupes de patients pourraient en tirer un bénéfice supérieur. Les résultats restent à déterminer en fonction des facteurs pronostiques morphologiques et biologiques. Ce choix thérapeutique doit prendre en compte le risque de neurotoxicité laissant de possibles séquelles, qui dépend entre autres du volume irradié, du fractionnement de la dose et de la dose totale administrée. L'imagerie fonctionnelle peut avoir une place dans la définition des volumes cibles à irradier qui doivent comprendre l'extension microscopique tumorale.

Chimiothérapie

Son but est là encore d'allonger la survie et de réduire les signes neurologiques liés au syndrome tumoral. Sa place vis à vis d'une radiothérapie est donc à définir. Elle a l'avantage de ne pas présenter de toxicité cognitive ou d'effet négatif sur la neuroplasticité contrairement à la radiothérapie (56). Dans les oligodendrogliomes de grade II agressifs, l'efficacité d'une chimiothérapie PCV (procarbazine, cecenu, vincristine) a été objectivée au prix d'une toxicité hématologique et neurologique. En revanche le témozolomide, un alkylant oral, présente une faible toxicité notamment digestive et hématologique, non cumulative. Les facteurs prédictifs de réponse restent à débattre. La perte des chromosomes 1p/19q est un facteur favorable. Les questions de l'efficacité des chimiothérapies et des critères de réponse restent débattues, tout comme le moment optimal de son initiation et l'articulation avec les autres options thérapeutiques.

Gliomes de haut grade

Chirurgie

Dans les GBM la chirurgie apporte un intérêt dans le contrôle des symptômes et l'obtention du diagnostic histologique, avec un bénéfice modéré en terme de gain de survie. L'exérèse doit être la plus large possible sans entraîner de risque fonctionnel. Elle est optimisée grâce à des aides techniques comme l'imagerie fonctionnelle d'activation ou en tenseur de diffusion pré-opératoire, l'échographie peropératoire, la neuronavigation, le fluoroguidage et l'examen extemporané. La chirurgie éveillée avec stimulation peut être discutée quand le GBM est situé en zone fonctionnelle, réduisant de moitié le risque de déficit

neurologique. Ce sont des tumeurs infiltrantes et la résection à l'échelle cellulaire est toujours incomplète. Une biopsie doit être proposée quand l'exérèse chirurgicale n'est pas retenue.

Autres modalités thérapeutiques

Dans les GBM l'association radiothérapie/chimiothérapie concomitante puis adjuvante par témozolomide permet de passer d'une survie médiane de 12,1 à 14,6 comparée à la radiothérapie seule avec un taux de survie à 2 ans de 26,5 contre 10,4% (45). Les gliomes de grade III montrent une meilleure réponse à la chimiothérapie et un meilleur pronostic en cas de perte des chromosomes 1p et 19q. Le traitement standard des gliomes de grade III est l'association radiothérapie-chimiothérapie PCV dans ce groupe de patients. Il n'y a pas de standard établi pour les autres groupes de patients avec gliomes de grade III. En l'absence d'études suffisamment robustes dédiées, les modalités de radiothérapie sont calquées sur celles des GBM. Les implants imprégnés de carmustine sont indiqués dans le traitement d'appoint des GHG mais ce traitement est un critère d'exclusion pour la plupart des essais thérapeutiques car elle perturbe la surveillance IRM. La méthylation du promoteur du gène de la MGMT empêche l'expression de l'enzyme avec une plus grande efficacité de la chimiothérapie et une survie prolongée dans les gliomes malins.

2. Tomographie par émission de positons cérébrale à la ^{18}F -FDOPA

a. Généralités sur la technique de la tomographie par émission de positons (TEP)

La tomographie par émission de positons (TEP) est une modalité d'imagerie fonctionnelle. Elle permet de visualiser et de mesurer in vivo des processus biologiques au niveau moléculaire et cellulaire avec un minimum de perturbations. Son principe est basé sur l'injection d'un traceur d'un phénomène biochimique. Ce traceur est marqué avec un isotope radioactif (radionucléide) émetteur de positon, aboutissant à un radio-pharmaceutique. Le devenir du traceur marqué dans les organes est suivi par détection à l'extérieur du patient des produits d'émission du marqueur radioactif ; on parle d'imagerie d'émission. Elle se base sur la détection des photons γ résultant de l'annihilation d'un positon, émis par le radiotraceur préalablement injecté à l'individu, avec un électron du milieu. La détection des photons d'annihilation permet alors d'établir une cartographie en 3 dimensions et temporelle de la distribution radioactive de la molécule étudiée. Les étapes d'un examen TEP comprennent la production du radionucléide, la synthèse du radio-pharmaceutique, son injection au patient, l'acquisition puis la reconstruction des images et enfin leur traitement. Les molécules peuvent être marquées par différents isotopes émetteurs β^+ . Pour l'imagerie, seule la désintégration β^+ est utile, car elle seule conduit à l'émission du positon. La désintégration β désigne la transition d'un nucléide père vers un nucléide fils avec conservation du nombre de nucléons. Dans le cas d'un excès de protons, on assiste à une désintégration β^+ . Le positon est l'antiparticule de l'électron ; de même masse, de même propriété physique et de charge électrique opposée.

$$m_e c^2 = 511 \text{ keV}$$

$$(m_e = 9,1 \cdot 10^{-31} \text{ kg})$$

$$(c = 300\,000 \text{ km/s})$$

L'assimilation aisée dans les molécules du vivant des isotopes du carbone (^{11}C) de l'azote (^{13}N) et de l'oxygène (^{15}O) conduit à envisager leur utilisation. Cependant leur courte demi-vie oblige leur production par un cyclotron proche du lieu d'injection. On privilégiera les radionucléides dont la probabilité de désintégration β^+ est élevée, se désintégrant directement dans l'état stable du nucléide fils (émetteur positon pur) : ^{11}C (intensité d'émission $\beta^+ = 99,76\%$), ^{18}F (intensité d'émission $\beta^+ = 96,73\%$). La majeure partie des

marqueurs en TEP utilise donc un isotope du fluor, le ^{18}F . Il entre dans la synthèse du radiotracer le plus utilisé, le fluorodéoxyglucose ou ^{18}F -FDG, permettant le marquage de l'activité métabolique. Le ^{18}F peut être distribué au niveau de la région (quelques centaines de kilomètre). Un réseau d'une quinzaine de cyclotrons en France, produisant essentiellement du ^{18}F -FDG, un des seuls radio-pharmaceutique avec la ^{18}F -FDOPA et le ^{18}F -FNa à bénéficier d'une AMM. Le ^{18}F a une demi-vie d'environ 110 minutes, l'énergie moyenne des positons émis est de 250 keV et l'énergie maximale de 634 keV avec un parcours moyen dans l'eau, la matière la plus proche de la composition des tissus humains, de 0,6 mm (57).

Le positon, en traversant de la matière, va perdre toute son énergie cinétique par une succession de collisions ionisantes. Le positon au repos s'annihile avec un électron du patient. L'énergie libérée : $2 \times m_e c^2 = 2 \times 511 \text{ keV}$, avec émission de deux photons gamma de 511 keV chacun et de directions anti-colinéaires. Ces photons peuvent s'échapper de l'organisme. Ils peuvent donc être détectés. On ne reconstruit pas directement la distribution spatiale du radionucléide, mais celle des annihilations. En raison du parcours du positon dans l'organisme entre son lieu d'émission et son lieu d'annihilation, on reconstruit une distribution spatiale dégradée du radionucléide. Le parcours du positon entre son émission et son annihilation au repos avec un électron va dégrader la résolution spatiale du tomographe. C'est la raison pour laquelle on privilégie les radionucléides pour lesquels l'énergie cinétique moyenne du positon émis est inférieure à $\sim 500 \text{ keV}$.

Pour pouvoir reconstruire une image de la distribution spatiale du radionucléide, il faut connaître la direction incidente du photon détecté. C'est le rôle de la collimation électronique: la détection simultanée des deux photons d'annihilation permet de connaître leur direction. Elle permet de se passer d'une collimation mécanique, aboutissant à un nombre de photons détectés beaucoup plus important et à une sensibilité plus élevée. La détection d'un photon d'une telle énergie nécessite un milieu dense pour absorber complètement le photon et pouvoir détecter et mesurer la trace laissée par le photon dans l'absorbeur. La détection indirecte des photons d'annihilation utilise des photomultiplicateurs couplés à des cristaux scintillants adaptés à la détection des photons de 511 keV. Cela conduit à la conversion des photons lumineux en électrons au niveau du scintillateur inorganique et à une impulsion électrique d'amplitude proportionnelle à l'énergie du photon incident au niveau du photomultiplicateur. La stratégie de détecteurs par blocs permet d'utiliser de nombreux petits éléments de scintillation mesurés par un petit nombre de photomultiplicateurs et s'avère

être la solution la plus économique pour améliorer la résolution spatiale et augmenter la couverture axiale. Le cristal seul n'assure pas de bonnes performances. Il faut également une électronique adaptée et rapide de détection et de traitement des événements pour assurer de bonnes performances du détecteur.

La détection en coïncidence aboutit à une mesure des projections sur 180° de la distribution radioactive du radio-pharmaceutique injecté. La reconstruction tomographique permet la formation d'images. Le mode d'acquisition événementiel ou *list-mode* enregistre chaque détection en coïncidence individuellement, avec le temps auquel elle intervient. Il permet une décomposition temporelle a posteriori. La variabilité statistique de détecter des événements amène à un bruit statistique dans l'image. Pour le limiter, on est amené à lisser l'image durant sa reconstruction. Les méthodes de reconstruction statistiques (de type OSEM) permettent de régulariser l'image. Cette imagerie moléculaire est enfin couplée à l'imagerie morphologique, en pratique la tomodensitométrie ou l'IRM.¹

b. Généralités sur la TEP cérébrale

L'imagerie TEP cérébrale exige des particularités techniques. Le champ de vue limité impose de placer précautionneusement la tête du patient, de façon reproductible. Le patient doit être informé de la nécessité de rester immobile et il est possible d'utiliser des moyens de contention légers ou une sédation en cas de coopération active impossible. Cependant devant la possibilité de corriger a posteriori les obliquités mineures de la tête, le confort du patient doit être privilégié par rapport à un alignement parfait, garantissant un risque plus bas de mouvement durant l'acquisition. L'acquisition tomodensitométrique (TDM) est généralement utilisée pour la correction d'atténuation. Dans ce cas il est important de vérifier et de corriger les artéfacts de mouvement entre les images TEP et les images TDM. Lorsque les données TEP statiques sont acquises en mode 3D, une correction des photons diffusés est recommandée (58).

¹ Instrumentation Tomographie par émission de positons

c. Particularités de la TEP aux analogues marqués des acides aminés

L'augmentation du transport des acides aminés dans les cellules tumorales est liée à la surexpression des transporteurs, aux modifications de la vascularisation et à la prolifération tumorale. L'avantage est le bien meilleur rapport signal/bruit en comparaison avec l'imagerie TEP au ^{18}F -FDG, qui présente une fixation cérébrale physiologique élevée, au contraire des analogues des acides aminés. Par ailleurs leur fixation est moins influencée par l'inflammation, ils apparaissent donc plus spécifiques. L'analogue le plus étudié est la [méthyl- ^{11}C]-L-méthionine (^{11}C -MET) mais présente l'inconvénient de nécessiter une production sur le site d'utilisation. Pour y pallier, les analogues fluorés des acides aminés ont été développés. Malgré des différences de clairance sanguine, de cinétique de captation, et de liaison protéique, les analogues fluorés et la ^{11}C -MET montrent des résultats similaires dans le diagnostic et l'évaluation des tumeurs cérébrales (59). Ils entrent dans les cellules par le même système spécifique de transport, le système L, et ne sont pas incorporés dans la synthèse protéique. Leur accumulation est indépendante de la rupture de la BHE. Parmi eux, la 18 F-fluoro-L-dihydroxyphénylalanine ou ^{18}F -FDOPA est un analogue de la DOPA, précurseur naturel de la dopamine. La ^{18}F -FDOPA, a été utilisée pour objectiver l'intégrité du système dopaminergique striatal chez les patients présentant des troubles de la coordination motrice. Ce traceur peut être utilisé pour la détection des tumeurs cérébrales (22). La comparaison du métabolisme du glucose et des acides aminés dans les tumeurs gliales a permis de mettre en évidence que la TEP à la ^{18}F -FDOPA avait une meilleure précision diagnostique que la TEP au ^{18}F -FDG, en particulier pour l'évaluation des tumeurs de bas grade et des récidives (24), de même que la ^{18}F -fluoro-thymidine (^{18}F -FLT) pour visualiser les GDBG primaires et récidivants (25). En effet, la faible captation de la ^{18}F -FDOPA par le tissu cérébral sain permet d'obtenir un meilleur contraste, y compris pour les tumeurs de bas grade. Comme pour les autres analogues des acides aminés, le mécanisme de fixation ne dépend pas de la rupture de la BHE mais passe par des transporteurs (L type Amino acid Transporter 1 LAT1), dont l'expression endogène est corrélée au taux de fixation (60). Ceci explique qu'on ne retrouve pas de corrélation entre l'intensité de fixation et la prise de contraste en IRM. L'intensité de fixation sur l'imagerie fonctionnelle TEP initiale permet de prédire le grade et comporte en soit une valeur pronostique avec la ^{11}C -L-méthyl-méthionine (^{11}C -MET) (61). Ce traceur présente l'avantage d'avoir une synthèse biochimique simple et reproductible. En revanche il connaît un métabolisme intermédiaire trop complexe pour la mesure fiable 68 de la synthèse protéique cérébrale à partir d'images modélisées. Les performances de

détection de la progression vers un haut grade de malignité ont été étudiées avec la O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine (¹⁸F-FET).

En pratique les patients doivent être à jeun depuis au moins 4h pour tendre vers un état métabolique stable. Ils sont informés des consignes de radioprotection et de la durée de l'examen. La plupart des équipes font une acquisition dynamique pendant 40 minutes après l'injection, en utilisant les données entre la 20^{ème} et le 40^{ème} minute pour l'analyse en pratique clinique. Il est recommandé d'utiliser toujours la même technique d'acquisition pour assurer la comparabilité des examens, notamment dans l'optique d'analyses semi-quantitatives. Les images sont reconstruites sous la forme d'images transaxiales de 128 x 128 pixels. La taille de pixel usuelle est de 2 à 4 mm. En fonction de la résolution du système de TEP, une résolution totale de 5 à 8 mm est attendue. Les coupes axiales sont reconstruites dans les 3 plans orthogonaux. La mesure par ROI doit être utilisée pour déterminer la captation tumorale. Pour utiliser les critères quantitatifs pour l'interprétation, il convient d'utiliser les mêmes méthodes pour définir les ROI que celles décrites dans la littérature. La définition des ROI est généralement faite sur les coupes transaxiales. L'interprétation des résultats quantitatifs est basée sur la comparaison des ratios tumeur/bruit de fond. L'interprétation visuelle doit d'abord rechercher des artefacts de mouvements, d'atténuation ou liés au système d'imagerie. Le plus souvent il est recommandé de fusionner les images TEP avec les examens comportant des informations morphologiques, TDM ou IRM. Les images doivent être interprétées sur une interface permettant de modifier les tables de couleur et d'ajuster le bruit de fond et le contraste (62).

d. Quantification appliquée à la caractérisation des gliomes en TEP à la ¹⁸F-FDOPA

La quantification d'un processus fonctionnel, métabolique ou moléculaire est une problématique particulièrement adaptée à la technique de la TEP. À condition de corriger l'efficacité de détection et de soustraire le bruit de fond, l'acquisition de paires de photons en coïncidence aboutit à la reconstruction de la distribution spatiale de la concentration volumique d'activité (Bq/mL). En effet, grâce aux évolutions techniques, il est possible de réaliser des corrections de la décroissance radioactive, des détections fortuites, des photons diffusés, de leur atténuation dans le patient, de l'efficacité intrinsèque, la résolution spatiale et temporelle de l'appareil d'imagerie, de l'effet de volume partiel, et ainsi d'aboutir à l'information biologique originelle, c'est-à-dire à la concentration du radio-pharmaceutique.

Après reconstruction des données corrigées de tous les effets, on obtient une image dont l'unité s'exprime en coups détectés par seconde. Un facteur d'étalonnage autorise la conversion de coups détectés par seconde à une concentration d'activité exprimée en Bq par mL.

Cet acquis conduit à porter un intérêt particulier à la quantification dans l'évaluation de l'agressivité d'un processus tumoral et dans la corrélation au grade histologique, défini par la combinaison de divers critères anatomo-pathologiques. Il est aussi potentiellement très intéressant dans l'évaluation thérapeutique (63).

Des modèles pharmacocinétiques prenant en compte le procédé de synthèse du radio-pharmaceutique, les propriétés physiques de celui-ci et de l'appareil de détection permettent de remonter aux informations biologiques étudiées, en convertissant le nombre de coups détectés, c'est-à-dire de photons, en nombre de moles par unité de temps et de volume. Ces modèles nécessitent des protocoles d'acquisitions et de traitement longs, avec idéalement des prélèvements sanguins itératifs. Ils ne sont pas utilisables en pratique quotidienne. La méthode de quantification la plus utilisée, moins précise, mais reproductible, simple et qui a montré son utilité dans l'évaluation pronostique et thérapeutique de nombreux types de néoplasies est celle de la « Standardized Uptake Value » ou SUV. Il s'agit d'une méthode de quantification relative. Elle est définie par le rapport du nombre de coups détectés dans un région d'intérêt, donc une valeur directement liée à la quantité de radioactivité dans un volume, sur la quantité d'activité radioactive injectée, normalisée par le volume du patient, assimilé à son poids. Elle est donnée par la formule suivante, où :

C = quantité de radioactivité dans un volume donné, en kBq/mL

$A_{\text{injectée}}$ = quantité d'activité radioactive injectée, en kBq

V = volume du patient, en mL

P = poids du patient, en g.

$$SUV = \frac{C \text{ (kBq/mL)}}{A_{\text{injectée}} \text{ (kBq)} / V \text{ (mL)}} \approx \frac{C \text{ (kBq/mL)}}{A_{\text{injectée}} \text{ (kBq)} / P \text{ (g)}}$$

Un rapport égal à 1 signifierait que le traceur s'est réparti de façon parfaitement homogène dans l'ensemble du volume étudié. On parle d'hyperfixation, et par extension

d'hypermétabolisme lorsque l'on étudie un métabolisme, pour un rapport supérieur à 1. La valeur de la SUV dépend du délai entre l'injection et l'examen, de la qualité des corrections appliquées. Cette évaluation trouve sa principale limite dans l'effet de volume partiel. En effet, lorsque la structure étudiée est de dimension maximale inférieure au double de la résolution spatiale de l'appareil, soit environ 2 cm, la mesure introduit obligatoirement une sous-estimation. Cette erreur peut être corrigée en implémentant de façon automatique une correction de l'effet de volume partiel dans les algorithmes de reconstruction, mais cette correction n'est pas entrée dans la pratique quotidienne. On perçoit par sa formule que la méthode de quantification par la SUV dépend directement de la quantité de radioactivité injectée et du poids du patient. Les protocoles de réalisation des examens recommandent l'injection d'une quantité de radioactivité proportionnelle au poids du patient. Mais en fonction des contraintes pratiques, notamment temporelles, et tenant compte de la décroissance radioactive, la quantité injectée n'est souvent pas strictement proportionnelle au poids. De plus, les différences métaboliques et physiologiques interindividuelles aboutissent à des niveaux de fixation des tissus sains, physiologiques, différents. C'est pourquoi, pour les tumeurs de petite taille ou faiblement hyperfixantes et évoluant dans un environnement tissulaire physiologique variable, l'utilisation des ratios de fixation est pertinente, rapportant la quantification relative de l'activité de la région d'intérêt à celle des tissus environnants présentant un métabolisme physiologique. Dans le cas de la TEP à la ^{18}F -FDOPA dans la caractérisation des tumeurs gliales, il convient de rapporter la SUV tumorale aux SUV du tissu cérébral sain, l'activité de bruit de fond étant évaluée le plus souvent sur une coupe axiale passant par les centres semi-ovales, et aux SUV des striatas présentant une hyperfixation physiologique en raison de la présence d'une grande quantité de transporteurs des précurseurs de la dopamine.

CHAPITRE 2

CORRÉLATION D'INDICES DÉRIVÉS DE LA « STANDARDIZED UPTAKE VALUE » AVEC L'AGRESSIVITÉ TUMORALE DES GLIOMES À PARTIR D'ACQUISITIONS STATIQUES EN TEP À LA ¹⁸F-FDOPA : UTILISATION EN PRATIQUE CLINIQUE.

1. Matériels Et Méthodes

a. Population

Population source, période et lieu : était examiné l'ensemble des patients adressés au service de médecine nucléaire du CHU de Nancy entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2013 pour la réalisation d'un examen TEP à la ¹⁸F-FDOPA, dans le cadre de la caractérisation de lésions cérébrales. Parmi les 59 patients répertoriés, ceux pour lesquels un diagnostic histologique de gliome séparé de moins d'une année par rapport à la date de réalisation de l'examen TEP existait, et ceux pour lesquels un gliome de bas grade était suspecté devant des arguments cliniques et radiologiques étaient inclus dans notre étude.

Critères d'inclusion: les patients inclus dans l'étude présentaient un gliome suspecté de bas grade devant des critères cliniques et radiologiques ou un gliome de grade II, III ou IV selon la classification de l'OMS avec diagnostic histologique datant de moins d'un an par rapport à la réalisation de l'examen TEP à la ¹⁸F-FDOPA. Les diagnostics histologiques étaient obtenus par biopsie ou échantillons chirurgicaux. Les patients devaient être âgés de plus de 18 ans, être adressés par un neuro-oncologue, avoir reçu une information claire concernant l'examen et avoir donné leur consentement.

Modalités de sélection des patients : il s'agissait d'une étude rétrospective, portant sur une population hétérogène de patients du point de vue des indications de l'examen et du stade thérapeutique ; parmi lesquels on distinguait des patients au stade de diagnostic initial et des patients en situation de suspicion d'évolution ou de récurrence de gliome. Les indications des examens comprenaient : l'aide à la distinction entre une récurrence de gliome et une pseudo-progression, l'apport d'arguments diagnostiques devant des gliomes de bas grade atypiques et présentant un risque de transformation vers un gliome de haut grade à court terme, la caractérisation d'anomalies IRM douteuses et comme aide à la décision thérapeutique pour l'introduction ou l'arrêt de traitements.

b. Réalisation de l'examen TEP à la ¹⁸F-FDOPA

Les examens TEP étaient réalisés sur un système Biograph 6 (Siemens®, Erlangen, Germany). Les patients étaient à jeun depuis au moins 4 heures. Les données étaient acquises selon le mode 3 dimensions. L'examen débutait après l'injection intraveineuse de 3 MBq (0,08 mCi) de ¹⁸F-FDOPA par kilogramme de poids corporel (IASODOPA®, Advanced Accelerator Applications, Saint Genis Pouilly, France) avec une acquisition de type LIST-mode durant 30 minutes. Les images acquises entre les 10^{èmes} et 30^{èmes} minutes après l'injection étaient secondairement sommées pour obtenir une image statique post-reconstruction de 20 minutes. Cette méthode est identique à celle appliquée dans des travaux antérieurs (13) (24). Les paramètres de reconstruction étaient de 2 itérations avec 21 sous-ensembles. Un filtre gaussien avec une largeur à mi-hauteur de 4,0 mm était enfin appliqué. Pour le scanner densitométrique fournissant les caractéristiques d'atténuation, une acquisition hélicoïdale était réalisée dont les paramètres physiques étaient de 40 mAs et 110 kV.

c. Analyse des images

L'interface Oasis® (Nicesoft-Segami, Paris, France) était utilisée pour l'analyse des examens TEP. D'abord une analyse visuelle était faite afin de sélectionner la zone tumorale sur les images TEP. Si aucune hyperactivité n'était observée, la localisation tumorale précise était guidée par les images IRM des séries pondérées en T1 après injection de chélate de gadolinium pour les lésions qui présentaient un rehaussement de contraste et des séries pondérées en FLAIR pour celles qui n'en présentaient pas. Une région d'intérêt (ROI) sphérique de 20 mm de diamètre était définie et centrée sur le pic d'activité. L'activité mesurée dans les ROI était normalisée à la dose de ¹⁸F-FDOPA injectée par kilogramme de poids corporel du patient pour obtenir la SUV. Dans un espace défini, « SUVmax » désignait l'activité maximale et « SUVmean » l'activité moyenne, normalisées par le poids corporel du patient. D'autres ROI étaient tracées grâce à un seuillage automatique fixé à 50 et 80% de l'activité maximale mesurée dans cet espace. Cette méthode de définition automatique des contours tend à diminuer la variabilité inter-opérateur et à refléter le métabolisme global de la tumeur en excluant de la mesure les kystes et les cavités de résection chirurgicale. La référence de tissu cérébral sain était définie par la mesure de la SUVmax et la SUVmean dans une ROI de 30 mm de diamètre placée dans le centre semi-ovale controlatéral à la tumeur mais devant comprendre à la fois de la substance grise et de la substance blanche. Une autre ROI de même dimension était placée sur les striatas. L'activité tumorale rapportée à

l'activité du tissu cérébral sain et des striatas étaient calculée et nommées respectivement ratios T/N et T/S, en prenant en compte d'une part les SUVmax et d'autre part les SUVmean. Ces différentes méthodes de mesure ont déjà été décrites (13) (24). La Figure 1 les illustre. Les volumes tumoraux étaient mesurés par extrapolation des contours tumoraux tracés manuellement sur les coupes successives d'IRM en pondération T1 avec injection de chélate de gadolinium ou en pondération FLAIR lorsqu'il n'était pas observé de rehaussement du contraste.

d. Analyse statistique

Les indices dérivés de la SUV étaient comparés avec le grade des tumeurs. Les variables continues étaient reportées comme moyenne \pm déviation standard et les variables discrètes comme pourcentage. Les valeurs de $p < 0,05$ étaient considérées statistiquement significatives. Les comparaisons entre les 2 groupes de patients étaient faites avec le test de U de Mann-Whitney. Les coefficients de corrélation de Spearman entre les indices dérivés de la SUV et le grade des tumeurs étaient déterminés. Des courbes « receiver-operating characteristic » (ROC) étaient utilisées pour déterminer les seuils optimaux des indices les mieux corrélés au grade tumoral.

e. Règles éthiques

Les patients recevaient préalablement à l'examen une information claire sur les bénéfices attendus et les risques et donnaient leur consentement.

2. Résultats

a. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients sont listées dans le Tableau 1. On dénombrait 18 femmes et 13 hommes âgés en moyenne de 36, 8 ans \pm 12,1, allant de 17 à 62 ans. Il y avait 21 GDBG présumés ou histologiquement prouvés et 10 GHG. Vingt-cinq patients étaient au stade de diagnostic initial et 6 patients étaient en situation de suspicion d'évolution ou de récurrence tumorales. Le délai moyen entre le diagnostic histologique et les examens TEP à la ^{18}F -FDOPA était de 80 jours (\pm 82) pour l'ensemble des patients, de 58 jours (\pm 50) pour les patients au stade diagnostique et 144 jours (\pm 124) pour les autres patients. Parmi les 6 patients ayant reçu un traitement préalablement à l'examen TEP, le délai moyen entre la fin de la chimiothérapie et la TEP était de 3,6 mois; 6,8 mois entre la fin de la radiothérapie et la TEP et 28 mois entre le jour de la dernière chirurgie et la TEP. Sur les 31 patients, 21 étaient porteurs de GDBG dont 8 présumés et 13 histologiquement prouvés et 10 de GHG dont 5 gliomes de grade III et 5 gliomes de grade IV. Dans le groupe des GDBG prouvés, 10 étaient classés comme des OA (32%), 2 comme des OD (7%) et 1 comme AD (3%). Les gliomes de grade III correspondaient tous à des AA et tous les gliomes de grade IV à des glioblastomes. Le volume tumoral moyen était de 53 cm³ (\pm 61) pour l'ensemble des patients, 41 cm³ (\pm 43) pour les GDBG et 77 cm³ (\pm 84) pour les GHG. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les volumes tumoraux de ces 2 groupes ($p > 0,05$). Des exemples illustrés avec la méthode de mesure de la SUV tumorale sont insérés en Figure 2.

b. Indices dérivés de la SUV et grade tumoral

Les indices dérivés de la SUV étaient calculés pour les GDBG et les GHG. Les différents indices sont listés pour chaque groupe dans le Tableau 2, ainsi que les coefficients de corrélation (r) entre les indices dérivés de la SUV et le grade des lésions avec les valeurs correspondantes de p . Tous les indices dérivés de la SUV soumis au test étaient bien corrélés avec le grade et permettaient de séparer le groupe des GDBG et celui des GHG ($p < 0,05$) à l'exception de la SUVmax obtenue par iso-contour à 50% du pic d'intensité. Les indices les mieux corrélés étaient la SUVmean T/N et la SUVmean T/S avec des coefficients de corrélation de Spearman respectivement de 0,561 et 0,522. Des diagrammes en boîte ont été réalisés pour illustrer la répartition de notre population pour la SUVmax et la SUVmean, 75 montrés en Figure 3. Des courbes ROC ont été réalisées pour la SUVmax, la SUVmean, la

SUVmean T/N et la SUVmean T/S, montrés en Figure 4. Pour la SUVmax, la sensibilité était de 76% et la spécificité de 70% (aire sous la courbe (AUC) de 0,74) pour un seuil optimal à 2,5. Pour la SUVmean, la sensibilité était de 76% et la spécificité de 70% pour une AUC de 0,75 et un seuil optimal de 1,6. Pour les indices les mieux corrélés, la SUVmean T/N avait une sensibilité de 71% et une spécificité de 100% avec une AUC de 0,85 pour un seuil optimal de 1,33 et la SUVmean T/S avait une sensibilité/spécificité de 67% et 100%, une AUC de 0,82 pour un seuil à 1.

3. Discussion

a. Principaux résultats

La détermination du grade tumoral reste un défi pour l'imagerie moléculaire et fonctionnelle. Dans les GDBG la prise en charge a pour but de retarder au maximum la transformation vers un haut grade de malignité et d'améliorer la survie. Le traitement initial de référence est la chirurgie. Dans les cas de résection incomplète ou de présence de facteurs d'agressivité tumorale, la chimiothérapie et la radiothérapie peuvent faire partie de cette prise en charge initiale. La radiothérapie post-opératoire est discutée devant la présence de facteurs de mauvais pronostic (55). Par rapport à la radiothérapie, la chimiothérapie comporte moins de toxicité cognitive et d'effet indésirable sur la neuroplasticité (45); le but étant alors de prolonger la survie en conservant la meilleure qualité de vie possible chez ces patients jeunes tout en contrôlant les symptômes liés à la masse tumorale. Au contraire, le traitement des GHG est basé sur la chirurgie aussi complète que possible, et sur la radio-chimiothérapie adjuvante ou la chimiothérapie continue (45). De plus nous avons vu que certains GHG peuvent se présenter initialement comme des GDBG. Il est donc de grande importance de déterminer le grade histologique de façon fiable et précoce, de détecter précocement la transformation vers un haut grade de malignité et le moment optimal d'introduction des traitements complémentaires à la chirurgie.

L'approche IRM nécessite habituellement 2 examens séparés de 3 mois. Dans le cas d'une transformation vers un haut grade de malignité, les IRM peuvent montrer une accélération de la vitesse de croissance tumorale, l'apparition d'un rehaussement de contraste, des zones d'hyper-perfusion. L'apparition ou l'amplification d'un rehaussement de contraste et l'aspect nodulaire de celui-ci sont associés à un plus mauvais pronostic et aident à identifier les tumeurs comportant un haut risque de transformation vers un haut grade de malignité (9). L'étude des séquences de perfusion et de spectroscopie aide à identifier les foyers anaplasiques, auquel cas on observe une hyper-perfusion ou un ratio NAA/choline diminué. Malgré ces outils, il peut être difficile de distinguer la composante tumorale d'un effet post-thérapeutique (48). Par exemple, la radio-chimiothérapie peut induire une augmentation transitoire du rehaussement de contraste dans les gliomes de grade IV (48), appelée pseudo-progression. La radionécrose est difficilement différenciable de la récurrence tumorale. Les traitements anti-angiogéniques peuvent induire une diminution du rehaussement de contraste encore plus rapide que la corticothérapie qui fait déjà partie du traitement de la

plupart des patients ; résultant en une diminution volumique de la tumeur, sans pour autant refléter l'effet anti-tumoral (32).

Comme il est illustré en Figure 4, la TEP à la ^{18}F -FDOPA est facilement utilisable pour distinguer gliomes de bas et haut grade, en une seule acquisition. Au contraire de l'IRM, le diagnostic et donc le pronostic sont obtenus plus précocement, de façon fiable, sans nécessiter la répétition d'examens. De plus, l'examen TEP peut aider à distinguer d'authentiques GDBG peu évolutifs des GDBG apparents mais comportant en réalité un potentiel d'évolution rapide vers un haut grade de malignité.

Les indices dérivés de la SUV sont des données facilement disponibles et bien corrélées à l'agressivité tumorale en permettant une bonne séparation des GDBG et des GHG. Les indices les mieux corrélés sont la SUVmean T/N et la SUVmean T/S, qui permettent une analyse fiable et facile en pratique clinique.

b. Réponse à la question

Notre étude montre que tous les indices dérivés de la SUV étaient bien corrélés au grade tumoral et permettaient de différencier le groupe des GDBG de celui des GHG, à l'exception de la SUVmean 50% tumoral. Pour la SUVmax, le seuil de 2,5 fournissait une sensibilité de 76% et une spécificité de 70% avec une AUC de 0,74. Les meilleures corrélations étaient observées pour la SUVmean T/N et la SUVmean T/S avec des seuils respectivement de 1,3 et 1 pour des sensibilités/spécificités de 71/100% et 67/100% avec une AUC de 0,85 et 0,82.

c. Comparaison avec la littérature existante

Ces résultats concordent avec les données publiées (13)(64)(24).

SUVmax

La première étude portait sur 59 patients. Le mode et la fenêtre temporelle d'acquisition étaient les mêmes que ceux utilisés dans notre centre. Des différences statistiquement significatives étaient relevées uniquement pour les 22 patients au stade de diagnostic initial, mais pas chez les 37 patients en situation de récurrence tumorale. Le seuil optimal pour différencier les gliomes de bas grade et de haut grade chez les patients au stade initial était de 2,72 pour la SUVmax avec une sensibilité et une spécificité de 85 et 89⁷⁸ % et une AUC de 0,86. De plus, cette étude montrait que les valeurs de la SUVmax étaient

significativement différentes entre les gliomes de bas grade et de haut grade dans le groupe total. Dans notre étude, l'analyse par sous-groupe de patients au stade de diagnostic initial et d'évolution ou de récurrence tumorales ne montrait pas de différence statistiquement significative. Ceci peut être expliqué par le trop petit nombre de patient dans le groupe au stade d'évolution ou de récurrence. Cependant nous trouvons des différences statistiquement significatives entre les gliomes de bas grade et de haut grade, que les patients avaient été préalablement traités ou non.

SUVmean

Dans la seconde étude, les paramètres d'acquisition étaient différents des nôtres et de ceux de la première étude puisqu'une image statique était obtenue en sommant les images acquises entre la 38^{ème} et la 43^{ème} minute après injection. Le seuil optimal pour la SUVmean dans le groupe des 20 patients au stade de diagnostic initial était de 2,5 avec une sensibilité de 70 % et une spécificité de 90 %, et 1,8 chez les 13 patients en situation de récurrence tumorale avec une sensibilité et une spécificité de 100% et 80 %. Dans le groupe des tumeurs en récurrence, seule la SUVmean prenait des valeurs statistiquement significativement différentes entre gliomes de bas et haut grade. Cette différence n'était pas retrouvée pour la SUVmax. Dans notre étude, le seuil optimal de la SUVmean est difficilement comparable en raison des différences temporelles d'acquisition des images. Il était cependant du même ordre (1,6) et était associé à une sensibilité de 76 %, une spécificité de 70 % et une AUC de 0,75. Il est intéressant de noter que nos indices les mieux corrélés étaient les ratios portant sur les SUVmean : SUVmean T/N et SUVmean T/S avec une sensibilité et une spécificité de 71 % et 100 % pour un seuil optimal de 1,3 et respectivement de 67 et 100 % pour un seuil de 1.

SUV T/N

Dans une étude réalisée sur 81 patient, différents seuils étaient appliqués afin d'identifier les lésions tumorales des lésions non-tumorales (24). Il n'était pas rapporté de différence statistiquement significative entre les gliomes de bas grade et haut grade. Un seuil pour la SUVmax T/N de 1,3 était associé à une sensibilité de 95 % et une spécificité de 86 %, le seuil de 0,75 pour la SUVmax T/S produisait une sensibilité de 98 % et une spécificité de 86 %, alors que le seuil de 1,0 était associé à une sensibilité de 92 % et une spécificité de 95 %. Les valeurs de SUVmax, SUVmean et les valeurs issues des volumes générés par iso-contour automatique à quelque seuil que ce soit n'étaient pas considérées dans cette étude. Ces excellentes performances par rapport à notre étude s'expliquent par le fait que ce

travail ne s'attachait à différencier que les tumeurs des autres lésions, sans considérer le grade.

Analyse cinétique

Des études portant sur la cinétique de la captation de la ^{18}F -FDOPA ont montré qu'il était possible de distinguer les gliomes de bas et haut grade à partir de l'analyse des courbes (27). Ce type d'examen est prenant en terme de temps, nécessitant une acquisition de 75 minutes et des reconstructions d'images après l'acquisition, non adapté lorsqu'on considère une pratique clinique. Peu de données sont disponibles dans la littérature, avec une étude montrant que le diagnostic différentiel est légèrement mais non statistiquement significativement amélioré lorsque l'on compare l'analyse des données cinétiques à celle des données statiques (14).

Impact clinique

Dans les récurrences de glioblastomes, les paramètres des analyses visuelle et semi-quantitative étaient significativement prédictifs de la survie sans progression, le ratio de SUVmean tumeur/tissu cérébral donnant la meilleure discrimination. Une étude a évalué à 41% des cas l'impact en terme de modification thérapeutique envisagée suite à la TEP à la ^{18}F -FDOPA, avec une modification effectivement appliquée dans 75% des cas (29). L'impact en terme de survie globale n'a pas encore été évalué (65).

d. Limites de l'étude et biais

Le caractère rétrospectif de l'étude constitue une limite intrinsèque. Il s'agit d'une étude monocentrique. Ceci garantit la reproductibilité de la méthode d'acquisition, y compris le type de radio-pharmaceutique injecté et la méthode d'injection, la reproductibilité des caractéristiques physiques de l'appareil de TEP, des paramètres de reconstruction et de la méthode d'analyse, qui peuvent tous influencer sur l'analyse quantitative. Une étude multicentrique pourrait améliorer la puissance de l'étude, en augmentant le nombre de patients, et permettre de valider l'utilisation des seuils pour différencier les gliomes de bas et haut grade à d'autres centres et d'en étudier la reproductibilité inter-centres.

Nous n'avons pas montré de différence statistiquement significative lors de l'analyse par sous-groupes de patients au stade de diagnostic initial et en situation de suspicion d'évolution ou de récurrence tumorales. Cela peut être expliqué par les faits qu'il y avait peu 80 de patients dans chaque groupe et que les délais moyens entre le diagnostic histologique et

l'imagerie TEP étaient significativement différents entre ces deux groupes (58 jours pour le premier groupe et de 144 jours pour le second). Notre analyse trouve ici une limite ; le seuil optimal permettant de différencier gliomes de bas et haut grade étant vraisemblablement différent en fonction du stade de la maladie et des traitements préalablement reçus. En effet, chez les patients qui avaient préalablement reçu des traitements comme la radiothérapie, la chimiothérapie et les corticoïdes, un effet observable a été décrit sur des données quantitatives issues des examens TEP à la ^{18}F -FDOPA (64). Il a été montré que la captation d'acides aminés était mieux corrélée avec la densité cellulaire que la rupture de la BHE (66) et que les cellules tumorales pouvaient autoréguler l'augmentation de transporteurs d'acides aminés dans des conditions défavorables (67). Cependant, chez nos patients, seulement 6 (19%) avaient été préalablement traités tout en ayant eu un examen TEP à la ^{18}F -FDOPA séparé de moins de un an de la date du diagnostic histologique, quelque soit le traitement reçu.

Les volumes tumoraux moyens ont été étudiés dans nos 2 groupes de patients car on peut penser que les gliomes de haut grade correspondent à des tumeurs plus volumineuses et sont susceptibles d'introduire un biais en augmentant artificiellement les valeurs des indices dérivés de la SUV dans le groupe des GHG. Il n'a pas été montré de différence statistiquement significative après test de Student entre les moyennes des volumes tumoraux de chaque groupe avec une moyenne de 41 cm^3 pour le groupe GDBG et de 77 cm^3 pour le groupe GHG. Par ailleurs la méthode d'analyse quantitative diminue le risque de mesures erronées en lien avec ce biais, les ROI étant toutes de même volume. Bien que ce ne soit pas le cas pour la méthode de mesure par iso contours automatiques des volumes, des résultats cohérents et statistiquement significatifs ont été obtenus. De plus l'effet de volume partiel n'est pas susceptible d'influencer nos analyses quantitatives car toutes les tumeurs avaient des volumes supérieurs à la résolution spatiale de l'appareil TEP (supérieurs ou égaux à 1 cm^3).

Notre étude est la première à notre connaissance à identifier les indices dérivés de la SUV les mieux corrélés au grade tumoral en TEP à la ^{18}F -FDOPA. Ces indices sont issus des ratios de SUVmean, qui peuvent être facilement obtenus en pratique. Le fait que ces indices portent sur la SUVmean et non la SUVmax est contradictoire avec le fait que le grade retenu pour une tumeur correspond à la composante la plus agressive mise en évidence en histologie. En effet, la SUVmax représente le contingent cellulaire le plus hypermétabolique qui devrait traduire le grade le plus élevé. Le fait que la meilleure corrélation soit retrouvée avec les ratios de SUVmean, et non de SUVmax, peut être expliqué en partie par une possible sous-estimation du grade histologique, pris comme référence de comparaison dans notre étude,

dans les cas où l'échantillon anatomo-pathologique n'est en réalité pas représentatif du métabolisme global et du contingent cellulaire de la tumeur le plus péjoratif. Dans cette perspective, les examens métaboliques pourraient constituer un complément de classification du grade tumoral. Un autre point de vue serait de considérer que c'est le comportement métabolique global de la tumeur qui détermine le grade et le pronostic. L'on comprend mieux alors pourquoi ce sont des valeurs de SUV_{mean}, tenant compte de la moyenne de l'activité dans un espace centré sur le pic d'activité, qui sont les mieux corrélées.

Nous avons mis en évidence des valeurs aberrantes concernant la SUV_{max} et la SUV_{mean} dans les groupes des GDBG. Celles-ci peuvent être expliquées par la possibilité de compter des gliomes au stade de transformation anaplasique non détectés parmi le groupe des GDBG. Deux patients avaient préalablement reçu des traitements dans ce groupe. Ceci soulève la question de l'association entre les valeurs des SUV_{mean} et SUV_{max} et ce phénotype et de l'effet des thérapeutiques.

Le but initial du travail était de corrélérer les valeurs des indices dérivés de la SUV avec les groupes de tumeurs de grades II, III et IV. En raison d'un trop faible nombre de patient dans chaque groupe, les conditions d'application des tests statistiques n'étaient pas remplies. Ce type d'analyse n'était pas possible. Nous avons étudié la corrélation entre les données quantitatives TEP et les valeurs de Ki-67 des tumeurs. Il n'était pas mis en évidence de corrélation statistiquement significative, également en raison du faible nombre de patients. Dans certaines études, l'activité de bruit de fond cérébrale était mesurée par des ROI de 8 mm placée le long du ruban cortical aux niveaux pariétal et frontal et des ROI comprenant l'ensemble du cervelet sur une coupe axiale. Ces données ont été relevées mais n'ont pas été utilisées dans cette étude. La corrélation entre le type histologique, astrocytaire ou non, n'a pas été étudiée, de même que la corrélation avec le risque de progression tumorale ou la survie globale et sans progression. Nous avons recueilli les pentes de croissance volumique des tumeurs pour étudier leur corrélation avec les données quantitatives, mais le nombre de données disponibles était trop faible. Une corrélation entre le métabolisme des acides aminés et l'expression des marqueurs biologiques moléculaires d'intérêt pronostique n'était pas réalisable en raison du nombre trop faible de patients chez qui les données étaient exploitables (mutations du codon 132 G395A du gène IDH1, du codon 172 du gène IDH2, mutation de TP53, mutation V600E BRAF, codélétions 1p-19q, statut MGMT méthylé).

e. Généralisation des résultats

Notre étude montrait des différences statistiquement significatives entre les valeurs des indices dérivés de la SUV du groupe des GDBG présumés ou histologiquement prouvés et du groupe des GHG. Plusieurs de ces indices étaient analysés quant à leur pouvoir à séparer les GDBG des GHG. À notre connaissance, c'est l'une des premières séries sur l'imagerie TEP à la ^{18}F -FDOPA dont le but est de déterminer les indices dérivés de la SUV les mieux corrélés au grade des gliomes, avec une utilisation transposable en pratique clinique. Ces résultats ne doivent pas être généralisés à tous les patients porteurs d'un gliome et réalisant une TEP à la ^{18}F -FDOPA mais peuvent être appliqués dans notre centre. L'utilisation dans d'autres centres d'imagerie nécessite d'être validée par des études de reproductibilité. Il est d'autre part nécessaire de conduire des études pour valider ces données dans des populations de patients homogènes, en particulier pour les patients ayant préalablement reçu des traitements, et de définir des seuils possiblement différents dans ces cas.

f. Conclusion avec implications pour la pratique médicale

L'interprétation qui est tout d'abord visuelle peut être guidée par l'utilisation des seuils dans service de médecine nucléaire du CHU de Nancy. Les seuils les plus performants sont appliqués aux ratios SUVmean T/N et SUVmean T/S. Leur excellente spécificité conduit à les utiliser dans les cas où on souhaite être certain du diagnostic de GHG, par exemple avant l'introduction de traitements complémentaires ou de seconde ligne comportant un haut risque de toxicité. La SUVmax et la SUVmean, moins bien corrélées, présentent cependant de bonnes performances diagnostiques, et sont associées à une sensibilité plus élevée que la SUVmean T/N et la SUVmean T/S. Il convient de les utiliser dans les cas où l'on souhaite détecter de façon précoce une tumeur de haut grade, par exemple à la phase de diagnostic initial ou lors du suivi des GDBG ou s'assurer de l'absence de potentiel évolutif avant l'arrêt d'un traitement au long cours par exemple.

g. Formulation de nouvelles hypothèses de recherche

Validation des seuils

Comme nous l'avons déjà formulé plus haut, des études complémentaires comportant un plus grand nombre de patients sont nécessaires en particulier pour valider les indices les mieux corrélés et l'utilisation des seuils dans des groupes homogènes de patients, aux stades de diagnostic initial, de récurrence et après divers traitements.

Valeur pronostique

L'analyse des examens de groupes de patients chez qui il a été objectivé par la suite une maladie stable ou un rapide passage vers une maladie en progression pourrait permettre de déterminer le caractère prédictif ou non, et pronostique de l'examen.

La nécessité d'obtenir un diagnostic histologique du contingent cellulaire le plus péjoratif de la tumeur est un argument fort pour la justification de travaux sur les performances diagnostiques de biopsies guidées par l'imagerie TEP à la ^{18}F -FDOPA. Il a été montré que certains types histologiques à forte composante astrocytaire présentait une des valeurs de SUV plus grandes, avec en général un pronostic plus péjoratif. Des études sont à mener dans ce domaine, en parallèle des études portant sur les marqueurs biologiques moléculaires d'intérêt pronostique comme il en a été question ci-dessus.

Suivi thérapeutique

Des recherches pourraient porter sur l'utilisation de la TEP à la ^{18}F -FDOPA dans le suivi thérapeutique. Les patients de cette série en particulier feront l'objet d'un suivi longitudinal. Pour les GDBG, la TEP pourrait être utilisée dans la décision d'introduction d'une chimiothérapie en complémentarité des arguments cliniques, cinétiques et volumiques ; dans la décision de stopper une chimiothérapie quand une stabilité volumique et cinétique est atteinte ; dans l'évaluation du pouvoir prédictif d'efficacité d'une thérapeutique, et de contrôle tumoral post-thérapeutique à long terme avec l'impact sur la survie. L'impact en termes de modifications thérapeutiques a été montré. Il serait intéressant d'évaluer l'impact en termes de survie sans progression et de survie globale. Dans les GHG, l'examen pourrait aider à la décision d'arrêter la chimiothérapie, situation fréquente en pratique où la chimiothérapie est poursuivie plusieurs mois. Dans les GDBG l'œdème péri-tumoral n'est pas différenciable de l'infiltration tumorale en IRM ou en TDM. Dans les GHG, la zone de rehaussement de contraste ne reflète pas strictement l'extension de la tumeur. L'impact en terme de diminution d'effets secondaires et de gain d'efficacité thérapeutique d'une délimitation métabolique des contours tumoraux en vue d'une chirurgie ou d'une radiothérapie reste à étudier.

CONCLUSIONS

Les performances de l'analyse quantitative en TEP à la ^{18}F -FDOPA sont comparables à celles décrites dans la littérature. Les informations quantitatives étudiées sont des données facilement disponibles en pratique.

Les indices dérivés de la SUV étaient bien corrélés au grade histologique des gliomes. Ils permettaient de séparer de façon fiable les groupes de gliomes de bas et haut grade. Les indices les mieux corrélés étaient la SUVmean T/N et la SUVmean T/S.

La TEP à la ^{18}F -FDOPA est une méthode non invasive, fiable dans l'évaluation de l'agressivité des gliomes. La bonne disponibilité actuelle des caméras TEP, l'intérêt clinique important, la disponibilité et la commodité d'utilisation grandissantes et de la ^{18}F -FDOPA confèrent à cette technique un grand potentiel.

CONFLITS D'INTÉRÊT

Aucun

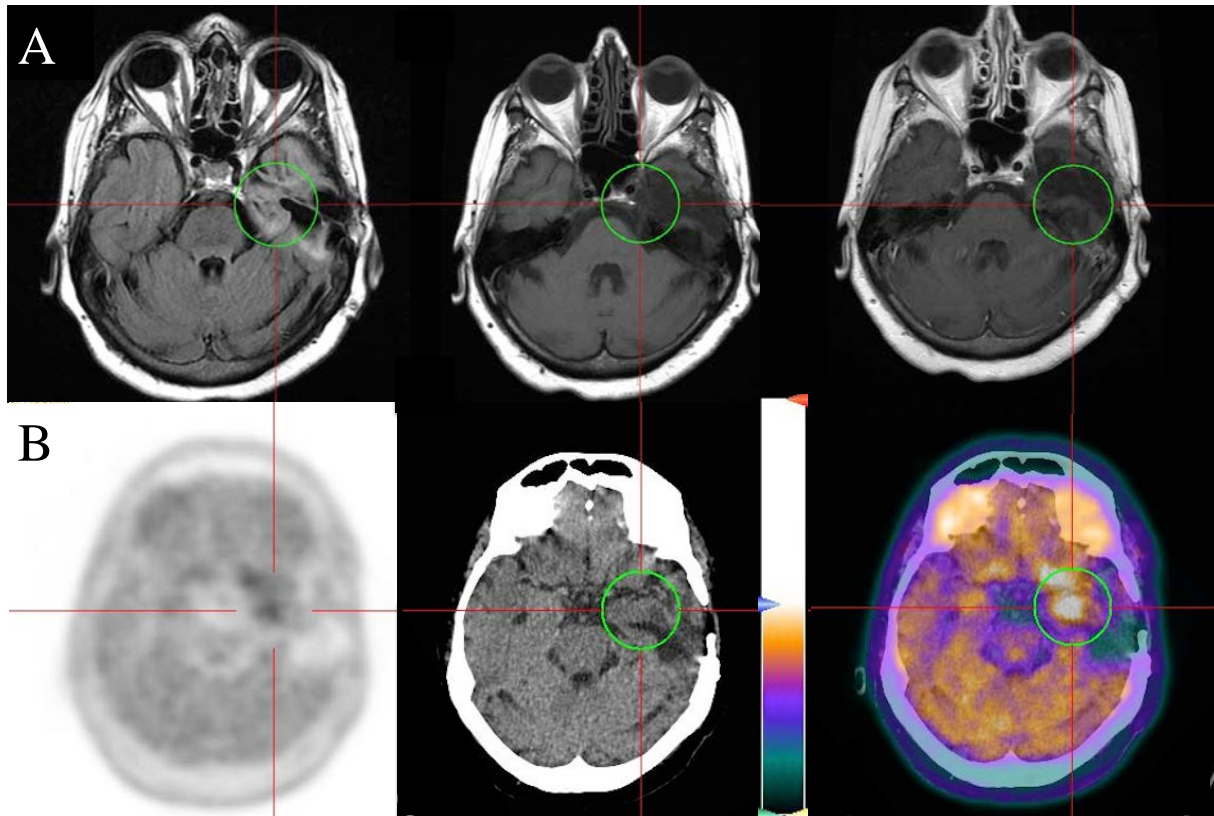
REMERCIEMENTS

Dr Antoine Verger

Dr Marie Blonski

Dr Olivier Morel

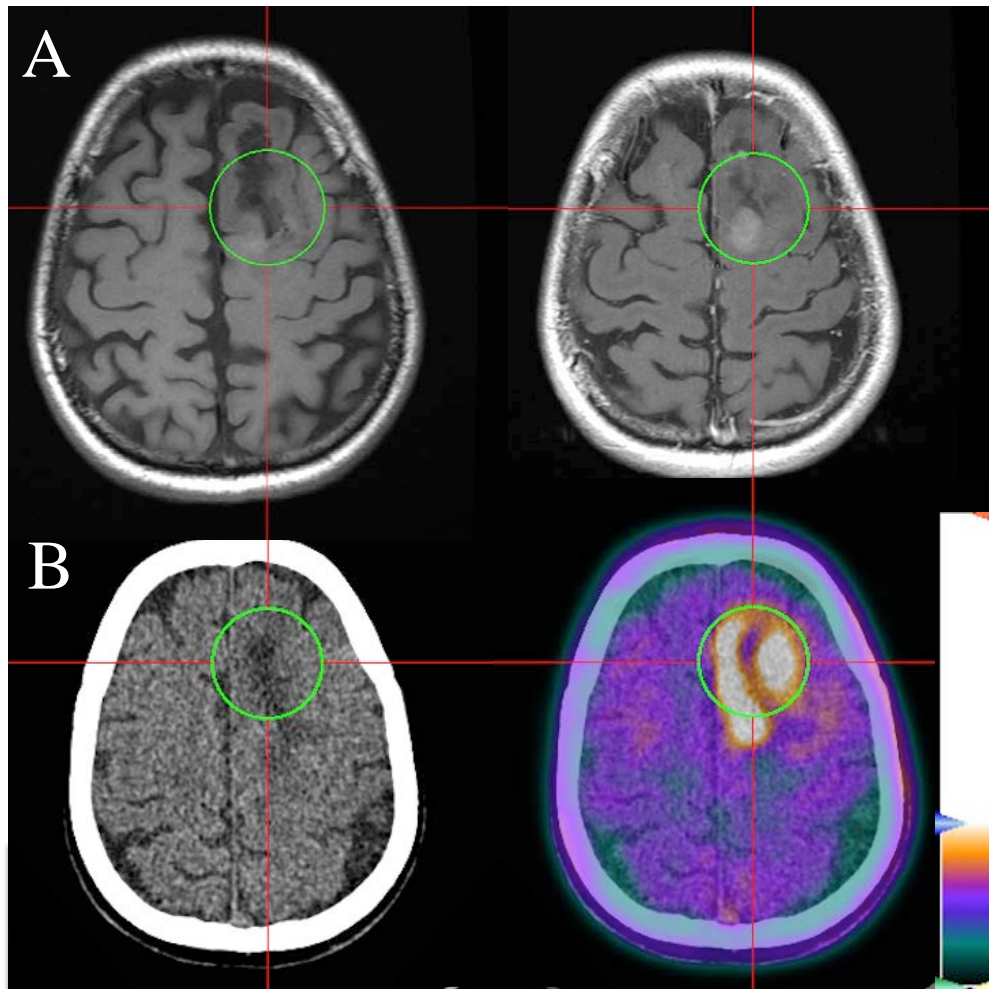
ILLUSTRATIONS



Patiente âgée de 51 ans lors du diagnostic initial d'oligodendrogliome de grade II, jugé stable au moment de l'exploration TEP à la ^{18}F -FDOPA. Les paramètres quantitatifs étaient les suivants : SUVmax= 1,8 ; SUVmean= 1,1 ; SUVmean T/N= 1,1 ; SUVmean T/S= 0,9.

Il s'agit d'une patiente initialement traitée par exérèse partielle en 2005, puis par chimiothérapie de 2008 à 2011 devant une évolutivité lésionnelle. Elle bénéficiait depuis d'une surveillance. L'histologie montrait des cellules tumorales atypiques, avec une réaction astrocytaire hyperplasique, un Ki-67 négatif, sans prolifération microvasculaire.

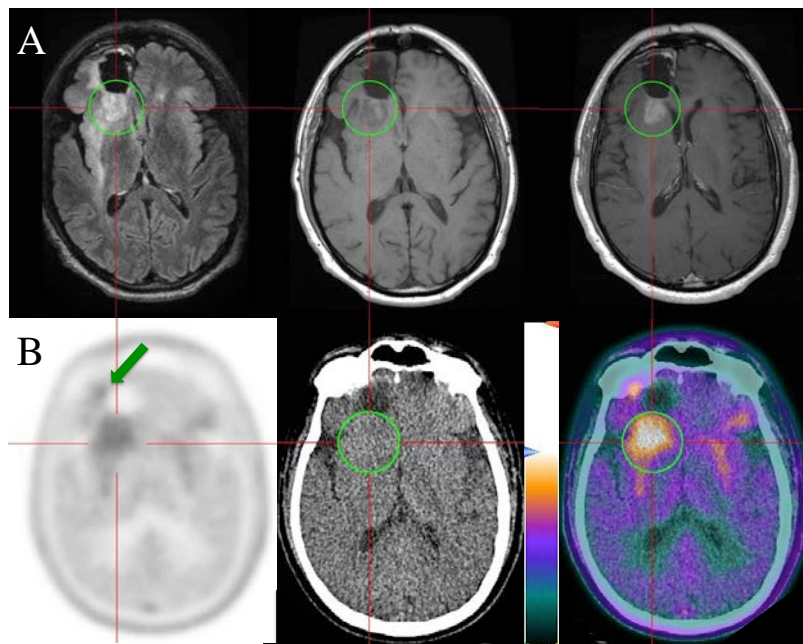
La rangée supérieure d'images illustre l'IRM (A) avec successivement les séquences FLAIR, T1 et T1 après injection de chélate de gadolinium. La lésion temporale gauche est en hypersignal FLAIR, hyposignal T1 avec un discret rehaussement de contraste après injection. Les limites sont difficiles à évaluer. La rangée inférieure d'images illustre l'exploration TEP (B) avec successivement la TEP, la TDM et la fusion de ces 2 modalités. L'hypermétabolisme temporal interne gauche est modéré, moins étendu que l'hypersignal FLAIR. On note les valeurs basses des indices dérivés de la SUV, tous inférieurs aux valeurs seuils fixée dans notre travail.



Patient âgé de 53 ans présentant un oligoastrocytome de grade III, Ki 67= 4%, porteur de la délétion 1p 19q, 10q. Les paramètres quantitatifs étaient les suivants : SUVmax= 6,5 ; SUVmean= 3,7 ; SUVmean T/N= 4,1 ; SUVmean T/S= 3,1.

L'exploration TEP a eu lieu en février 2013. Ce patient a bénéficié d'une biopsie en mars 2013, mettant en évidence une lésion de haut grade. Il a été traité par chimiothérapie et la situation oncologique a été jugée stable en juillet 2013, avec régression volumique des anomalies FLAIR.

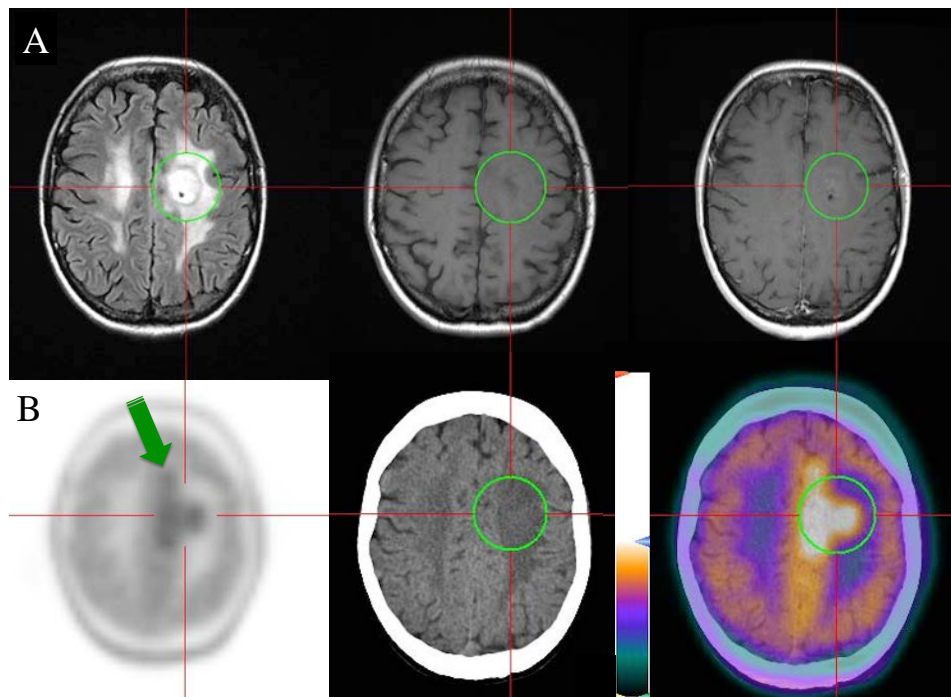
La rangée supérieure (A) illustre la lésion frontale gauche en IRM en séquences T1 avant à gauche et après injection de chélate de gadolinium à droite, en hyposignal se rehaussant dans sa partie postérieure. La rangée inférieure illustre l'exploration TEP avec la TDM à gauche et la fusion des modalités TDM et TEP à droite. On observe un hypermétabolisme intense en couronne, plus étendu que la zone de rehaussement de contraste. Cette lésion de haut grade, bien qu'elle présente un indice Ki-67 peu élevé (4%),⁹⁰ est caractérisée par des paramètres quantitatifs élevés par rapport à nos seuils.



Patient âgé de 48 ans lors du diagnostic initial, présentant un glioblastome (lésion de grade IV, Ki-67 20%) en situation de progression au moment de l'exploration TEP à la ^{18}F -FDOPA. Les paramètres quantitatifs étaient les suivants : SUVmax= 3,1 ; SUVmean= 3,3 ; SUVmean T/N= 2,9 ; SUVmean T/S= 2,5.

Ce patient a été traité initialement en novembre 2011 par exérèse chirurgicale macroscopiquement complète, suivie d'un traitement conventionnel par radio-chimiothérapie « Stupp » jusqu'en mars 2012. En avril 2013, date de l'exploration TEP, une IRM portait le diagnostic de progression tumorale traitée en mai 2013 par exérèse subtotale avec histologie de glioblastome. En septembre 2013, l'IRM montrait une évolution dissociée avec des zones de régression associées à des zones de progression du rehaussement en comparaison de l'IRM précédente, portant l'indication de radiothérapie stéréotaxique.

La rangée d'images supérieure illustre l'exploration IRM (A) successivement en séquences FLAIR, T1 et T1 après injection de chélate de gadolinium. Il est observé un hypersignal FLAIR de la lésion pointée par le curseur, s'étendant à la substance blanche dans les directions antérieure et postérieure. La lésion est en hypersignal T1 et elle présente un rehaussement nodulaire après injection de chélate de gadolinium. La rangée inférieure illustre l'exploration TEP à la ^{18}F -FDOPA (B) avec successivement les données TEP, TDM et fusion TEP-TDM. On observe un hypermétabolisme intense correspondant à l'ensemble de la zone de rehaussement de contraste. On visualise un hypermétabolisme focal à la partie antéro- 91 externe de la cavité de résection chirurgicale, repéré par la flèche verte.



Patiente âgée de 47 ans lors du diagnostic initial, présentant un glioblastome (lésion de grade IV, Ki-67 25%) jugé stable sur les explorations IRM. Les paramètres quantitatifs étaient les suivants : SUVmax= 2,2 ; SUVmean= 1,7 ; SUVmean T/N= 1,5 ; SUVmean T/S= 1,2.

Cette patiente a initialement bénéficié en janvier 2011 d'une biopsie stéréotaxique puis a été traitée par radio-chimiothérapie de janvier à février 2011 puis chimiothérapie et thérapie ciblée avec arrêt de toute thérapeutique en juin 2012, date de l'exploration TEP. La situation oncologique était jugée stable plus d'un an après cette exploration.

La rangée supérieure d'images illustre l'IRM (A) avec les séquences FLAIR, T1 et T1 après injection de chélate de gadolinium. La lésion nodulaire frontale gauche, pointée par le curseur, est en hypersignal FLAIR, hyposignal T1 avec un discret rehaussement de contraste après injection. Il existe des hypersignaux FLAIR de la substance blanche, étendus et bilatéraux, entourant à gauche la lésion nodulaire. La rangée inférieure d'images illustre l'exploration TEP (B) avec la TEP, la TDM et la fusion de ces 2 modalités.

L'hypermétabolisme est calqué sur l'anomalie nodulaire visible en séquence FLAIR, sans extension dans la substance blanche, mais il existe un hypermétabolisme modéré frontal interne gauche, de direction antéro-postérieure, repéré par la flèche verte sur l'image TEP. On note la tendance à la diminution des paramètres quantitatifs en comparaison au cas précédent, qui restent au dessus des seuils fixés dans notre étude à l'exception de la SUVmax.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Maran A, Trétarre B, et al. French Brain Tumor DataBase: 5-Year Histological Results on 25 756 Cases: FBTDB of Histological Results 2004-2008. *Brain Pathol.* 2011 Nov;21(6):633–44.
2. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006 Sep;2(9):494–503.
3. Baron M-H, Bauchet L, Bernier V. Gliomes de grade II. *EMC - Neurol.* 2008 Jan;5(3):1–17.
4. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncol.* 2012 Oct 24;14(suppl 5):v1–49.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Jouvét A, Scheithauer BW, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl).* 2007 Jul 6;114(2):97–109.
6. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, Von Deimling A, Duffau H, Frénay M, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO* Task Force: Low-grade gliomas. *Eur J Neurol.* 2010 Sep;17(9):1124–33.
7. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn J-C, Pentheroudakis G, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2014 Apr 29;
8. Bracard S, Taillandier L, Antoine V, Kremer S, Taillandier C, Schmitt E. [Cerebral gliomas: imaging diagnosis and follow-up]. *J Radiol.* 2006 Jun;87(6 Pt 2):779–91.
9. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, Fontaine D, Mandonnet E, Guillemin R, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro-Oncol.* 2009 Apr;11(2):176–82.
10. Xu M, See SJ, Ng WH, Arul E, Back MF, Yeo TT, et al. Comparison of magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted imaging in presurgical grading of oligodendroglial tumors. *Neurosurgery.* 2005 May;56(5):919–26; discussion 919–26.
11. Borbély K, Nyáry I, Tóth M, Ericson K, Gulyás B. Optimization of semi-quantification in metabolic PET studies with 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-methionine in the determination of malignancy of gliomas. *J Neurol Sci.* 2006 Jul 15;246(1-2):85–94.
12. Galldiks N, Stoffels G, Ruge MI, Rapp M, Sabel M, Reifenberger G, et al. Role of O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET as a Diagnostic Tool for Detection of Malignant Progression in Patients with Low-Grade Glioma. *J Nucl Med.* 2013 Dec 1;54(12):2046–54.
13. Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T, Silverman DH, Geist CL, Walter MA, et al. Correlation of 6-18F-Fluoro-L-Dopa PET Uptake with Proliferation and Tumor Grade in Newly Diagnosed and Recurrent Gliomas. *J Nucl Med.* 2010 Sep 16;51(10):1532–8.

14. Nioche C, Soret M, Gontier E, Lahutte M, Dutertre G, Dulou R, et al. Evaluation of Quantitative Criteria for Glioma Grading With Static and Dynamic 18F-FDopa PET/CT: Clin Nucl Med. 2013 Feb;38(2):81–7.
15. Karunanithi S, Sharma P, Kumar A, Khangembam BC, Bandopadhyaya GP, Kumar R, et al. 18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with 18F-FDG PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Jul;40(7):1025–35.
16. Imani F, Agopian VG, Auerbach MS, Walter MA, Imani F, Benz MR, et al. 18F-FDOPA PET and PET/CT accurately localize pheochromocytomas. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2009 Apr;50(4):513–9.
17. Otsuka M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Hosokawa S, Sasaki M, Yoshida T, et al. Differences in the reduced 18F-Dopa uptakes of the caudate and the putamen in Parkinson's disease: correlations with the three main symptoms. J Neurol Sci. 1996 Mar;136(1-2):169–73.
18. Yee RE, Cheng DW, Huang SC, Namavari M, Satyamurthy N, Barrio JR. Blood-brain barrier and neuronal membrane transport of 6-[18F]fluoro-L-DOPA. Biochem Pharmacol. 2001 Nov 15;62(10):1409–15.
19. Plathow C, Weber WA. Tumor cell metabolism imaging. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2008 Jun;49 Suppl 2:43S – 63S.
20. Bergmann R, Pietzsch J, Fuechtner F, Pawelke B, Beuthien-Baumann B, Johannsen B, et al. 3-O-methyl-6-18F-fluoro-L-dopa, a new tumor imaging agent: investigation of transport mechanism in vitro. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2004 Dec;45(12):2116–22.
21. Kobayashi K, Ohnishi A, Promsuk J, Shimizu S, Kanai Y, Shiokawa Y, et al. Enhanced tumor growth elicited by L-type amino acid transporter 1 in human malignant glioma cells. Neurosurgery. 2008 Feb;62(2):493–503; discussion 503–4.
22. Heiss WD, Wienhard K, Wagner R, Lanfermann H, Thiel A, Herholz K, et al. F-Dopa as an amino acid tracer to detect brain tumors. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 1996 Jul;37(7):1180–2.
23. Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, Deprez M, Degueldre C, Del Fiore G, et al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 1998 May;39(5):778–85.
24. Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2006 Jun;47(6):904–11.
25. Tripathi M, Sharma R, D'Souza M, Jaimini A, Panwar P, Varshney R, et al. Comparative evaluation of F-18 FDOPA, F-18 FDG, and F-18 FLT-PET/CT for metabolic imaging of low grade gliomas. Clin Nucl Med. 2009 Dec;34(12):878–83.
26. Ledezma CJ, Chen W, Sai V, Freitas B, Cloughesy T, Czernin J, et al. 18F-FDOPA PET/MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas: initial experience. Eur J Radiol. 2009 Aug;71(2):242–8.
27. Schiepers C, Chen W, Cloughesy T, Dahlbom M, Huang S-C. 18F-FDOPA kinetics⁹⁵ in brain tumors. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2007 Oct;48(10):1651–61.

28. afssaps. RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE discussion scientifique IASOdopa, Solution injectable FDOPA-(18F) (6-fluoro-(18F)-L-3,4-dihydroxyphénylalanine). 2008.
29. Walter F, Cloughesy T, Walter MA, Lai A, Nghiemphu P, Wagle N, et al. Impact of 3,4-Dihydroxy-6-18F-Fluoro-L-Phenylalanine PET/CT on Managing Patients with Brain Tumors: The Referring Physician's Perspective. *J Nucl Med*. 2012 Mar 1;53(3):393–8.
30. Figarella-Branger D, Labrousse F, Mohktari K. Référentiel gliomes diffus de l'adulte de grade OMS II, III et IV : anatomie pathologique et biologie. *Ann Pathol*. 2012 Oct;32(5):318–27.
31. Chen W, Silverman DHS. Advances in Evaluation of Primary Brain Tumors. *Semin Nucl Med*. 2008 Jul;38(4):240–50.
32. Watling CJ, Lee DH, Macdonald DR, Cairncross JG. Corticosteroid-induced magnetic resonance imaging changes in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1994 Sep;12(9):1886–9.
33. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer*. 2008 Oct 1;113(S7):1953–68.
34. Chang EF, Clark A, Jensen RL, Bernstein M, Guha A, Carrabba G, et al. Multiinstitutional validation of the University of California at San Francisco Low-Grade Glioma Prognostic Scoring System. *Clinical article. J Neurosurg*. 2009 Aug;111(2):203–10.
35. Chang EF, Smith JS, Chang SM, Lamborn KR, Prados MD, Butowski N, et al. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg*. 2008 Nov;109(5):817–24.
36. McKeever PE, Ross DA, Strawderman MS, Brunberg JA, Greenberg HS, Junck L. A comparison of the predictive power for survival in gliomas provided by MIB-1, bromodeoxyuridine and proliferating cell nuclear antigen with histopathologic and clinical parameters. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997 Jul;56(7):798–805.
37. Wakimoto H, Aoyagi M, Nakayama T, Nagashima G, Yamamoto S, Tamaki M, et al. Prognostic significance of Ki-67 labeling indices obtained using MIB-1 monoclonal antibody in patients with supratentorial astrocytomas. *Cancer*. 1996 Jan 15;77(2):373–80.
38. Bauchet L, Mathieu-Daude H, Fabbro-Peray P, Henin D, Labrousse F, Menei P, et al. Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro-Oncol*. 2010 Apr 2;12(7):725–35.
39. Pope WB, Sayre J, Perlina A, Villablanca JP, Mischel PS, Cloughesy TF. MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Dec;26(10):2466–74.
40. Hirai T, Murakami R, Nakamura H, Kitajima M, Fukuoka H, Sasao A, et al. Prognostic Value of Perfusion MR Imaging of High-Grade Astrocytomas: Long-Term Follow-Up Study. *Am J Neuroradiol*. 2008 Aug 7;29(8):1505–10.
41. Fontaine D, Paquis P. [Glioblastoma: clinical, radiological and biological prognostic factors]. *Neurochirurgie*. 2010 Dec;56(6):467–76.

42. Ducray F, Idbaih A, Wang X-W, Cheneau C, Labussiere M, Sanson M. Predictive and prognostic factors for gliomas. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011 May;11(5):781–9.
43. McLendon R, Friedman A, Bigner D, Van Meir EG, Brat DJ, M. Mastrogiannis G, et al. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature.* 2008 Sep 4;455(7216):1061–8.
44. Esteller M, Herman JG. Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer. *Oncogene.* 2004 Jan 8;23(1):1–8.
45. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Michael Weller, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):987–96.
46. Barone DG, Lawrie TA, Hart MG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD009685.
47. Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol.* 2005 Aug;4(8):476–86.
48. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 10;28(11):1963–72.
49. Murphy PS, Viviers L, Abson C, Rowland IJ, Brada M, Leach MO, et al. Monitoring temozolomide treatment of low-grade glioma with proton magnetic resonance spectroscopy. *Br J Cancer.* 2004 Feb 23;90(4):781–6.
50. Burkhard C, Di Patre P-L, Schüler D, Schüler G, Yaşargil MG, Yonekawa Y, et al. A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg.* 2003 Jun;98(6):1170–4.
51. Pallud J, Taillandier L, Capelle L, Fontaine D, Peyre M, Ducray F, et al. Quantitative Morphological Magnetic Resonance Imaging Follow-up of Low-Grade Glioma: A Plea for Systematic Measurement of Growth Rates. *Neurosurgery.* 2012 Sep;71(3):729–40.
52. Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, Kujas M, Guillemin R, Galanaud D, et al. Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol.* 2006 Sep;60(3):380–3.
53. Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E, Taillandier L, Golmard JL, Bauchet L, et al. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. *J Neurosurg.* 2013 Jun;118(6):1157–68.
54. Duffau H, Mandonnet E. The “onco-functional balance” in surgery for diffuse low-grade glioma: integrating the extent of resection with quality of life. *Acta Neurochir (Wien).* 2013 Feb 28;155(6):951–7.
55. Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet.* 2005 Sep 17;366(9490):985–90.

56. Bent MJ, Snijders TJ, Bromberg JEC. Current treatment of low grade gliomas. *Memo - Mag Eur Med Oncol*. 2012 Jun 5;5(3):223–7.
57. Levin CS, Hoffman EJ. Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution. *Phys Med Biol*. 1999 Mar;44(3):781–99.
58. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borgh T, Booij J, Nobili F, Någren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Dec;36(12):2103–10.
59. Becherer A, Karanikas G, Szab M, Zettinig G, Asenbaum S, Marosi C, et al. Brain tumour imaging with PET: a comparison between [18F]fluorodopa and [11C]methionine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Nov 1;30(11):1561–7.
60. Youland RS, Kitange GJ, Peterson TE, Pafundi DH, Ramiscal JA, Pokorny JL, et al. The role of LAT1 in 18F-DOPA uptake in malignant gliomas. *J Neurooncol*. 2013 Jan;111(1):11–8.
61. Singhal T, Narayanan TK, Jacobs MP, Bal C, Mantil JC. 11C-methionine PET for grading and prognostication in gliomas: a comparison study with 18F-FDG PET and contrast enhancement on MRI. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2012 Nov;53(11):1709–15.
62. Vander Borgh T, Asenbaum S, Bartenstein P, Halldin C, Kapucu O, Van Laere K, et al. EANM procedure guidelines for brain tumour imaging using labelled amino acid analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Nov;33(11):1374–80.
63. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med*. 2009 May 1;50(Suppl_1):122S – 150S.
64. Harris RJ, Cloughesy TF, Pope WB, Nghiemphu PL, Lai A, Zaw T, et al. 18F-FDOPA and 18F-FLT positron emission tomography parametric response maps predict response in recurrent malignant gliomas treated with bevacizumab. *Neuro-Oncol*. 2012 Aug 1;14(8):1079–89.
65. Herrmann K, Czernin J, Cloughesy T, Lai A, Pomykala KL, Benz MR, et al. Comparison of visual and semiquantitative analysis of 18F-FDOPA-PET/CT for recurrence detection in glioblastoma patients. *Neuro-Oncol*. 2014 Apr;16(4):603–9.
66. Okita Y, Kinoshita M, Goto T, Kagawa N, Kishima H, Shimosegawa E, et al. 11C-methionine uptake correlates with tumor cell density rather than with microvessel density in glioma: A stereotactic image-histology comparison. *NeuroImage*. 2010 Feb;49(4):2977–82.
67. Sasajima T, Miyagawa T, Oku T, Gelovani J, Finn R, Blasberg R. Proliferation-dependent changes in amino acid transport and glucose metabolism in glioma cell lines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]*. 2004 Sep [cited 2014 Oct 6];31(9). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-004-1512-2>

ANNEXES

Annexe 1.

CORRELATION OF STANDARDIZED UPTAKE VALUE DERIVED INDICES WITH TUMORAL AGGRESSIVENESS OF GLIOMAS IN STATIC ¹⁸F-FDOPA PET: USE IN CLINICAL PRACTICE.

L.Janvier MD¹; A.Verger MD¹; M.Blonski MD²; O.Morel MD¹; JM.Vignaud MD³, PhD;
G.Karcher MD, PhD¹; L.Taillandier MD, PhD⁴; P.Olivier MD, PhD¹.

¹ *CHU-Nancy, Department of Nuclear Medicine, F-54000, Nancy, France*

² *CHU-Nancy, Department of Neuro-oncology, F-54000, Nancy, France*

³ *CHU-Nancy, Department of Anatomopathology, F-54000, Nancy, France*

⁴ *CHU-Poitiers, Department of Neuro-oncology, F-86000, Poitiers, France*

Address for correspondence: Dr Lucile Janvier, Médecine Nucléaire, Hôpital de Brabois, CHU-Nancy, Allée du Morvan, 54500 Vandoeuvre-les-Nancy, France.

Tel: (+33) 3 83 15 39 09; Fax: (+33) 3 83 15 38 39;

E-mail: a.verger@chu-nancy.fr

Abbreviated title: Quantitative analysis in static ¹⁸F-FDOPA PET.

100

The authors have no conflict of interest to disclose.

INTRODUCTION

Gliomas constitute half of the primary central nervous tumors in France (1) and around 77% of primary malignant brain tumors according to the central brain tumor registry of the United States (2). Patient outcome and treatment management are mainly defined by tumor grade according to the World Health Organization (WHO) classification (3). Low-grade gliomas include WHO grade I and grade II tumors and high-grade gliomas (HGG) refer to grade III and grade IV tumors (GIII and GIV).

Grade I gliomas are well-defined, low proliferative potential lesions and constitute a group of disease that is not treated in this article. Natural history of diffuse low-grade glioma (DLGG), which corresponds to grade II gliomas, is not totally understood. They seem to develop during an occult period followed by a radiological and clinical detectable period. Maximal surgical resection has a significant impact on malignant transformation risk and total survival (4) and represents the standard treatment (5). Patients are subsequently closely followed and adjuvant chemotherapy and radiotherapy are options (5).

In HGG median survival is correlated with age, neurological and cognitive status, pre-operative WHO performance status, tumor location (6), surgical resection quality, adjuvant treatment, histopathological and molecular biological markers (7). Contrary to DLGG, adjuvant chemotherapy, radiotherapy or their association are the reference treatments for HGG (8).

That is why it is essential in therapy to discriminate low-grade from high-grade gliomas.

Magnetic resonance Imaging (MRI) is currently the reference imaging technique for diagnosis and follow-up of these tumors. T1 and T2 weighted sequences reveal tumoral size and location with a high sensitivity. However, MRI has some inconveniences: some DLGG are usually not contrast enhanced (CE), whereas others may present CE initially. In addition it may be difficult to separate tumor extent from post-therapeutic effects (9). Multimodality MRI including perfusion and spectroscopy analyses carry informative prognostic data (10) but MRI protocols are not standardized. Moreover that prognostic information will be obtained only after several weeks after the start of the follow-up.

New Positron Emission tomography (PET) tracers such as amino acid tracers could be more informative. For example an accumulation of 3,4-dihydroxy-6-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanine (¹⁸F-FDOPA) was observed in a cerebral glioma for the first time in 1996 in a grade II oligoastrocytoma (11). ¹⁸F-FDOPA is incorporated into cells through amino acid transporters (12) that are overexpressed in gliomas (13). Hence ¹⁸F-FDOPA transport and uptake are independent from blood-brain barrier (14).

The aim of our study was to establish whether a correlation between ¹⁸F-FDOPA uptake with tumor grade was observed and to determine which of the SUV derived indices was the best correlated.

MATERIALS AND METHODS

Patients

This work aimed at determining if there was a correlation between ¹⁸F-FDOPA uptake and tumoral proliferative potential in a heterogeneous population. Fifty-nine patients with glioma have had a cerebral ¹⁸F-FDOPA PET in our center between January 2012 and December 2013. Among them only 31 patients with either presumed DLGG or patients with available histological diagnosis of grade II, III or IV glioma obtained less than one year from the PET study were retrospectively included. Inclusion criteria were age over 18 years, histological diagnosis of glioma according to the WHO classification for central nervous system tumors or presumed DLGG regards to clinical and radiological findings. These patients have had an ¹⁸F-FDOPA exam for several reasons: in order to differentiate glioma recurrence from pseudo-progression, distinguish real DLGG from DLGG with a high proliferative potential and a trend to rapid malignant transformation, characterization of MRI doubtful abnormal signs or as an additional tool for therapeutic decision. Histological diagnosis was

established from tumor biopsy or surgical resection samples. All patients received oral information and gave their consent.

¹⁸F-FDOPA PET

PET CT examinations were performed on a Biograph 6 system (Siemens®, Erlangen, Germany). Patients were fasting for at least 4 h before the examination. Data were acquired in 3-dimensional mode. The examination started after injection of 3 MBq (0,08 mCi) of ¹⁸F-FDOPA per kilogram of body weight (IASODOPA®, Advanced Accelerator Applications, Saint Genis Pouilly, France) with a list mode acquisition during 30 min. Image data acquired between 10 and 30 min after injection were secondary summed to obtain a 20-min post-reconstruction static image, as previously described (15). Reconstruction parameters were 2 iterations with 21 subsets. A Gaussian post-filter with a full width at half maximum of 4.0 mm was applied at the end. For the CT attenuation scan, a helical acquisition mode was used, the related experimental parameters being 40 mAs and 110 kV.

Image analysis

The Oasis® (Nicesoft-Segami, Paris, France) interface was used for PET analysis. Firstly, a visual analysis was done to select the tumor area on PET images. If no increased uptake was seen, the tumor was localized on MR images through image fusion with T1-weighted gadolinium enhanced MR images for lesions that were contrast-enhanced and FLAIR weighted MR images for lesions that were not contrast-enhanced. A 3-dimensional spherical region of interest (ROI) of 20 mm diameter was drawn and placed over the area with the peak activity. Activity counts in the ROIs were normalized to injected dose per kilogram of patient's body weight to obtain maximum and mean SUV (SUVmax and SUVmean). ROIs derived by 50 and 80% peak-voxel-intensity isocontouring were also defined in order to minimize operator dependence and to reflect the global tumor metabolism avoiding cysts and resection cavities. The normal reference brain region was defined by drawing a 30 mm ROI involving the contralateral centrum semiovale including white and grey matter and over the contralateral striatum. Ratios of tumor uptake to normal tissue uptake were generated by dividing tumor SUVs by the SUVs of the contralateral centrum semiovale (T/N) and by the SUVs of the striatum (T/S). These different ROIs and SUV derived indices have been already described (15, 16). ROIs applied are shown in Figure 1. SUV derived indices were compared with the grade of the lesions. Tumors volumes were also defined on MR images through T1-weighted gadolinium enhanced MR images for lesions that were contrast enhanced and FLAIR weighted MR images for lesions that were not contrast enhanced.

Statistical analysis

Continuous variables were reported as mean ± SD and discrete variables as percentages. The two group comparisons were planned with the Mann-Whitney U test. Spearman correlation coefficients were defined between ¹⁸F-FDOPA SUV derived indices and tumor grade. P values under 0.05 were considered as significant. Receivers operating characteristic (ROC) curves were used to determine optimal thresholds of the best-correlated indices for differentiating low-grade from high-grade gliomas.

RESULTS

Population characteristics

Patients and tumor characteristics are listed in Table 1. There were 18 women and 13 men, with a mean age of 36.8 years ± 12.1 (ranging from 17 to 62 years) with 21 presumed or histologically proven DLGG and 10 histologically proven HGG. Among them 25 patients with newly diagnosed tumors and 6 patients with previously treated gliomas were included. Median time between histological

diagnosis and ^{18}F -FDOPA PET study was of 80 days \pm 82 (58 days \pm 50 for newly diagnosed tumors and of 144 days \pm 124 for previously treated gliomas). Among the 6 previously treated patients, the median time from completion of chemotherapy to the PET study was 3.6 months, 6.8 months from completion of radiotherapy and 28.4 months from the last surgery. The 31 lesions included 8 presumed low-grade glioma (26%), 13 proven DLGG (42%), 5 GIIIG and 5 GIVG (16% for each group). In the proven DLGG group, 10 lesions were classified as oligoastrocytomas (OA) (32%), 2 as oligodendrogliomas (7%), 1 as astrocytoma (3%). All the 5 GIIIG were classified as anaplastic astrocytomas and all the 5 GIVG as glioblastomas (GBM). Mean tumoral volume was 53 cm³ (\pm 61) for the whole group, 41 cm³ (\pm 43) for low-grade gliomas and 77 cm³ (\pm 84) for high-grade gliomas. There was no statistically significant difference between the two groups ($p > 0.05$). Examples of ^{18}F -FDOPA PET images of low-grade and high-grade gliomas are shown in Figure 2.

SUV derived indices and tumor grade

SUV derived indices were calculated for low-grade and high-grade groups respectively. Different SUV indices for low-grade and high-grade tumors respectively are listed in table 2 as well as correlation coefficients between SUV indices and grade of the lesions with corresponding p values. All indices tested were well correlated with tumor grade and allowed discrimination of histologically confirmed and presumed low-grade from histologically proven high-grade tumors ($p < 0.05$) except for SUVmax of isocontoured volume at 50% of the peak-voxel-intensity. The best correlated indices were SUVmean T/N and SUVmean T/S, with Spearman correlation coefficients of 0.561 and 0.522 respectively. Box plots were done for the repartition of our population for SUVmax and SUVmean and are shown in Figure 3. Receiver operating characteristics were defined for SUVmax, SUVmean, SUVmean T/N and SUVmean T/S as described in Figure 4. For SUVmax, sensitivity (Se) and specificity (Sp) were 76% and 70% (Area Under the Curve (AUC) of 0,74) for an optimal threshold of 2.5. For SUVmean, Se was 76% and Sp 70% for an AUC of 0.75 and an optimal threshold of 1.6. For the best correlated indices, SUVmean T/N had an Se of 71%, an Sp of 100%, an AUC of 0.85 for an optimal threshold of 1.33 and SUVmean T/S had respectively 67%, 100% and 0.82 for a threshold of 1.

DISCUSSION

Non-invasive tumor grading remains a challenge for metabolic imaging.

In DLGG, patient care aims to delay malignant transformation and to improve survival: the standard treatment is surgery. In cases of incomplete resection or aggressive type of tumor, chemotherapy and radiotherapy are options. Post-operative radiotherapy is discussed depending on prognostic factors (17). Chemotherapy has less side effects regarding cognitive toxicity and neuroplasticity than radiotherapy (18). The aim is to prolong survival while preserving quality of life and to control tumoral mass-related symptoms. On the contrary, the treatment of HGG is based on primary surgery as large as feasible and on adjuvant radiochemotherapy or continuous chemotherapy (18). So it is of crucial importance to detect malignant transformation and optimal time for commencing adjuvant treatments.

MRI approach usually requires two separated acquisitions at 3 months interval. In case of malignant transformation MRI shows either a rapid tumor growth, apparition of contrast enhancement (CE) or areas of high perfusion. Temporal evolution of CE or nodular patterns are associated with poorer prognosis and help identify tumors having high risk of malignant progression (19). Perfusion and spectroscopy studies help identify anaplastic foci: in that case either an increased perfusion or a decreased NAA/Choline ratio may be observed. However, it may be difficult to separate tumor extent from post-therapeutic effects (9). For example, chemo-radiotherapy can induce a transient increase of CE in GIVG (9), called pseudo-progression. Radiation necrosis can be difficult to separate from disease recurrence. Antiangiogenic therapies induce more rapid CE decrease than corticotherapy, 103 which is part of the treatment of most patients, inducing a decrease of tumor volume without reflecting the antitumor effect (20).

As shown in Figure 4, ^{18}F -FDOPA PET is easily able to discriminate low-grade from high-grade gliomas, with only one acquisition. In contrast to MRI, diagnosis and so prognosis, can be obtained earlier with a high confidence, without the need for successive repeated MRI. In addition, PET study may help distinguish real DLGG from DLGG with a rapid malignant transformation potential.

Our study demonstrates that most of SUV derived indices were able to differentiate low-grade from high-grade gliomas. For SUVmax, the threshold of 2.5 provided a sensibility and a specificity of 76% and 70% respectively with an AUC of 0.74. This result is consistent with previously published data (16, 21). The first study was performed in a 59-patient population. The acquisition type and the time window were the same as those we used in our center. Significant differences were seen only in the 22 newly diagnosed patients, but not in the 37 recurrent tumors. The optimal threshold between low-grade and high-grade gliomas in newly diagnosed tumors was found to be 2.72 for SUVmax with an Se and an Sp of 85 and 89% respectively and an AUC of 0.86. In addition, that study showed that SUVmax values were significantly different between low-grade and high-grade gliomas in the total group. In our study, analysis stratified by group of newly diagnosed and recurrent glioma failed to show statistically significant differences. This can be explained by the fact that there were only 6 patients in our recurrent glioma group and because mean time between histological diagnosis and PET imaging differed significantly in the groups, 58 and 144 days for newly diagnosed and recurrent glioma respectively. However we found significant differences in low-grade and high-grade groups whether patients had been treated or not. In the second study, acquisition parameters were different from ours and from those of the first study because the static image was the result of summed images between the 38th and 43th minute after injection. The optimal threshold for SUVmean in the 20 newly diagnosed patients was 2.5 with an Se of 70% and an Sp of 90%, and 1.8 in the 13 recurrent tumor patients with an Se and an Sp of 100% and 80%. In our study, the optimal threshold of 1.6 was relatively in accordance with this study for an Se of 76% and an Sp of 70%, and an AUC of 0.75.

Our best-correlated indices were SUVmean T/N and SUVmean T/S ratios with an Se and Sp of 71% and 100% for an optimal threshold of 1.33 and 67% and 100% for a threshold of 1, respectively. In a study performed with 81 patients, various thresholds were applied to identify tumoral lesions (15). They reported no statistically significant difference between low-grade and high-grade tumors. A threshold for SUVmax T/N of 1.3 provided an Se of 95% and an Sp of 86% and, for a threshold of 0.75 for SUVmax T/S, an Se of 98% and an Sp of 86%, whereas the threshold of 1.0 was associated with an Se of 92% and an Sp of 95% for differentiating tumoral from non tumoral lesions. SUVmax or mean and automatically generated isocontouring values were not considered in that study.

Furthermore kinetic studies of ^{18}F -FDOPA PET uptake allowed discrimination of low-grade and high-grade tumors (22). This type of examination is time consuming in clinical routine practice requiring a 75-minute acquisition and post-acquisition image processing. Few data are available in the literature with only one study showing that differential diagnosis is slightly but not significantly improved when considering dynamic imaging compared to static imaging (21).

Our study is the first one, to our knowledge, that identifies the SUV derived indices that are the best correlated with the tumor grade in static ^{18}F -FDOPA PET imaging. These indices are based on SUVmean ratios, which can be easily applied in clinical routine practice

In patients who received previous treatments such as radiation, chemotherapy and corticosteroids, a detectable effect can be observed with ^{18}F -FDOPA PET imaging, considering the quantitative analysis parameters (23). It has been shown that amino acid uptake is more correlated with cell density than with the blood-brain barrier breakdown (24) and that tumor cells can up-regulate amino acid transporters in unfavorable conditions (13). However, in our study only 6 patients (19%) had been previously treated with available histopathological data separated of less than one year from the ^{18}F -FDOPA PET imaging, regardless of the treatments already done.

Mean tumor volumes were also studied in our two groups and were not statistically different between the two groups, respectively of 41 cm³ for the low-grade group and of 77 cm³ for the high-grade group. Partial volume effect may not influence PET imaging indices because all tumor volumes were higher than the spatial resolution of the PET imager (equal or more than 1 cm³) (25).

Our study showed statistically significant differences between ^{18}F -FDOPA PET images of histologically proven or presumed low-grade gliomas and histologically proven high-grade gliomas. Various quantitative indices derived from ^{18}F -FDOPA SUV were analyzed regarding their ability to differentiate low-grade and high-grade gliomas. To our knowledge, this is one of the first series of static ^{18}F -FDOPA PET imaging aimed at determining the most correlated SUV derived indices with glioma grade in clinical routine.

Finally further studies with a larger number of patients are needed; especially to validate our most correlated indices in subgroups of patients (newly diagnosed and previously treated patients).

In conclusion, ^{18}F -FDOPA PET SUV derived indices are available data that are well correlated with tumoral aggressiveness by enabling accurate discrimination of low-grade and high-grade gliomas. The most correlated SUV derived indices are SUVmean T/N and SUVmean T/S, which allow a better and easier discrimination in routine clinical practice.

REFERENCES

1. Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Maran A, Trétarre B, et al. French Brain Tumor DataBase: 5-Year Histological Results on 25 756 Cases: FBTDB of Histological Results 2004-2008. *Brain Pathol.* 2011 Nov;21(6):633–44.
2. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006 Sep;2(9):494–503.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Jouvét A, Scheithauer BW, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl).* 2007 Jul 6;114(2):97–109.
4. Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E, Taillandier L, Golmard JL, Bauchet L, et al. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. *J Neurosurg.* 2013 Jun;118(6):1157–68.
5. Soffiètti R, Baumert BG, Bello L, Von Deimling A, Duffau H, Fréney M, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO* Task Force: Low-grade gliomas. *Eur J Neurol.* 2010 Sep;17(9):1124–33.
6. Bauchet L, Mathieu-Daude H, Fabbro-Peray P, Rigau V, Fabbro M, Chinot O, et al. Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro-Oncol.* 2010 Apr 2;12(7):725–35.
7. Ducray F, Idbaih A, Wang X-W, Cheneau C, Labussiere M, Sanson M. Predictive and prognostic factors for gliomas. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011 May;11(5):781–9.
8. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Jan 20;31(3):337–43.
9. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 10;28(11):1963–72.
10. Hirai T, Murakami R, Nakamura H, Kitajima M, Fukuoka H, Sasao A, et al. Prognostic Value of Perfusion MR Imaging of High-Grade Astrocytomas: Long-Term Follow-Up Study. *Am J Neuroradiol.* 2008 Aug 7;29(8):1505–10.
11. Heiss WD, Wienhard K, Wagner R, Lanfermann H, Thiel A, Herholz K, et al. F-Dopa as an amino acid tracer to detect brain tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1996 Jul;37(7):1180–2.
12. Plathow C, Weber WA. Tumor cell metabolism imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2008 Jun;49 Suppl 2:43S – 63S.
13. Sasajima T, Miyagawa T, Oku T, Gelovani JG, Finn R, Blasberg R. Proliferation-dependent changes in amino acid transport and glucose metabolism in glioma cell lines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 Sep;31(9):1244–56.

14. Yee RE, Cheng DW, Huang SC, Namavari M, Satyamurthy N, Barrio JR. Blood-brain barrier and neuronal membrane transport of 6-[18F]fluoro-L-DOPA. *Biochem Pharmacol.* 2001 Nov 15;62(10):1409–15.
15. Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2006 Jun;47(6):904–11.
16. Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T, Silverman DH, Geist CL, Walter MA, et al. Correlation of 6-18F-Fluoro-L-Dopa PET Uptake with Proliferation and Tumor Grade in Newly Diagnosed and Recurrent Gliomas. *J Nucl Med.* 2010 Oct 1;51(10):1532–8.
17. Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet.* 2005 Sep 17;366(9490):985–90.
18. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Michael Weller, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):987–96.
19. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, Fontaine D, Mandonnet E, Guillemin R, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro-Oncol.* 2009 Apr;11(2):176–82.
20. Watling CJ, Lee DH, Macdonald DR, Cairncross JG. Corticosteroid-induced magnetic resonance imaging changes in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1994 Sep;12(9):1886–9.
21. Nioche C, Soret M, Gontier E, Lahutte M, Dutertre G, Dulou R, et al. Evaluation of Quantitative Criteria for Glioma Grading With Static and Dynamic 18F-FDopa PET/CT: *Clin Nucl Med.* 2013 Feb;38(2):81–7.
22. Schiepers C, Chen W, Cloughesy T, Dahlbom M, Huang S-C. 18F-FDOPA kinetics in brain tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2007 Oct;48(10):1651–61.
23. Harris RJ, Cloughesy TF, Pope WB, Nghiemphu PL, Lai A, Zaw T, et al. 18F-FDOPA and 18F-FLT positron emission tomography parametric response maps predict response in recurrent malignant gliomas treated with bevacizumab. *Neuro-Oncol.* 2012 Aug;14(8):1079–89.
24. Okita Y, Kinoshita M, Goto T, Kagawa N, Kishima H, Shimosegawa E, et al. (11)C-methionine uptake correlates with tumor cell density rather than with microvessel density in glioma: A stereotactic image-histology comparison. *NeuroImage.* 2010 Feb 15;49(4):2977–82.
25. Srinivas SM, Dhurairaj T, Basu S, Bural G, Surti S, Alavi A. A recovery coefficient method for partial volume correction of PET images. *Ann Nucl Med.* 2009 Jun;23(4):341–8.

FIGURES LEGENDS

Figure 1. WHO grade II oligoastrocytoma of right supplementary motor cortex, Fused CT-¹⁸F-FDOPA PET showing Region of Interest (ROI) that were applied on images: 3 D 20 mm diameter tumoral ROI on the upper left side (A), 2 D 30 mm diameter ROIs drawn over contralateral striatum in the middle (B) and centrum semiovale on the upper right side (C), CT in the lower left side (D), T 1 gadolinium enhanced weighted MRI in the middle (E) and FLAIR weighted MRI on the lower right side (F).

Figure 2. Fused CT ¹⁸F-FDOPA PET (left), T 1 gadolinium enhanced weighted MRI (middle) and FLAIR weighted MRI (right) in (A) a grade II glioma (an oligoastrocytoma) and (B) a grade III glioma (an anaplastic astrocytoma).

Figure 3. Box plots of SUVmax on the left (A) and SUVmean on the right (B) of ¹⁸F-FDOPA PET images in presumed and proven diffuse low-grade glioma (DLGG) versus high-grade glioma (HGG) groups with p values for differences in repartition between 2 groups.

Figure 4. Receiver operating characteristic curves (ROC) comparison for grade discrimination with ¹⁸F-FDOPA PET between SUVmax on the upper left side (A), SUVmean on the upper right side (B), SUVmean T/N (Tumor/Normal brain tissue ratio) on the lower left side (C) and SUVmean T/S (Tumor/Striatum ratio) on the lower right side (D).

Table 1. Population characteristics

Characteristics	Overall n = 31 (%)	Newly diagnosed n = 25 (%)	Previously treated n = 6 (%)
Sex			
Female	18 (58)	16 (64)	2 (33)
Male	13 (42)	9 (36)	4 (67)
Age			
Mean (years) ± range	36.8 ± 12.1	37.9 ± 12.8	32.2 ± 8.2
Presumed DLGG			
	8 (26)	8 (32)	-
WHO grade II glioma			
Oligoastrocytoma	9 (29)	9 (36)	-
Oligodendroglioma	2 (7)	1 (3)	1 (17)
Gemistocytic oligoastrocytoma	1 (3)	1 (3)	-
Astrocytoma	1 (3)	-	1 (17)
WHO grade III glioma			
Anaplastic astrocytoma	5 (16)	5 (20)	-
WHO grade IV glioma			
Glioblastoma	5 (16)	1 (4)	4 (67)
Previous treatment			
Surgery	4 (13)	-	4 (67)
Chemotherapy	6 (19)	-	6 (100)
Radiotherapy	4 (13)	-	4 (67)
Time between completion of radiotherapy and PET			
Mean (months) +/- range			6.8+/- 5.4
Time between completion of chemotherapy and PET			
Mean (months) +/- range			3.6 +/- 8.9
Time between last surgery and PET			
Mean (months) +/- range			28.4 +/- 29

Table 2. SUV derived indices and correlation with the grade of glioma, with mean \pm standard deviation (SD) in presumed and proven DLGG and HGG groups, Spearman correlation coefficients (r) and p values (p).

SUV derived indices	mean \pm SD in DLGG group	mean \pm SD in HGG group	r	p
SUVmax	2.19 \pm 1.01	3.39 \pm 1.88	0.395	0.028
SUVmean	1.40 \pm 0.53	2.03 \pm 0.87	0.407	0.023
SUVmax T/S	1.1 \pm 0.53	1.65 \pm 0.72	0.463	0.009
SUVmean T/S	1.16 \pm 0.45	1.76 \pm 0.66	0.522	0.003
SUVmax T/N	1.51 \pm 0.68	2.36 \pm 1.11	0.486	0.006
SUVmean T/N	1.39 \pm 0.52	2.24 \pm 0.84	0.561	0.001
SUVmax 50% T/S	1.06 \pm 0.55	1.64 \pm 0.74	0.436	0.014
SUVmean 50% T/S	1.24 \pm 0.52	1.91 \pm 0.99	0.409	0.022
SUVmax 50% T/N	1.48 \pm 0.71	2.34 \pm 1.13	0.421	0.018
SUVmean 50% T/N	1.48 \pm 0.60	2.43 \pm 1.24	0.471	0.008
SUVmax 80% T/S	1.06 \pm 0.55	1.64 \pm 0.74	0.436	0.014
SUVmean 80% T/S	1.53 \pm 0.77	2.50 \pm 1.24	0.448	0.012
SUVmax 80% T/N	1.48 \pm 0.71	2.34 \pm 1.13	0.421	0.018
SUVmean 80% T/N	1.83 \pm 0.88	3.18 \pm 1.56	0.490	0.005
SUVmax 50% T	2.14 \pm 1.05	3.37 \pm 1.90	0.363	0.045
SUVmean 50% T	1.49 \pm 0.62	2.24 \pm 1.32	–	–
SUVmax 80% T	2.14 \pm 1.05	3.37 \pm 1.90	0.363	0.045
SUVmean 80% T	1.84 \pm 0.88	2.93 \pm 1.67	0.370	0.040

SUVmax and SUVmean 50 and 80% stand for automatically isocontoured 3 D ROIs at levels of 50 and 80% of the peak intensity voxel.

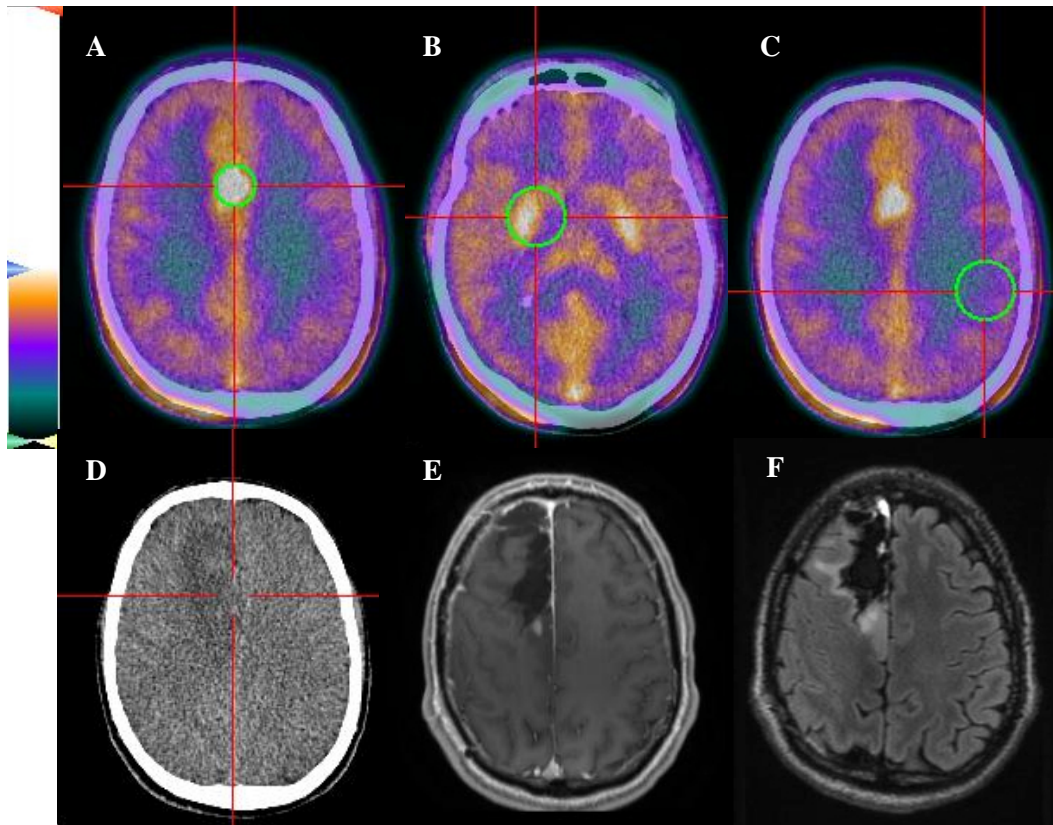


Figure 1

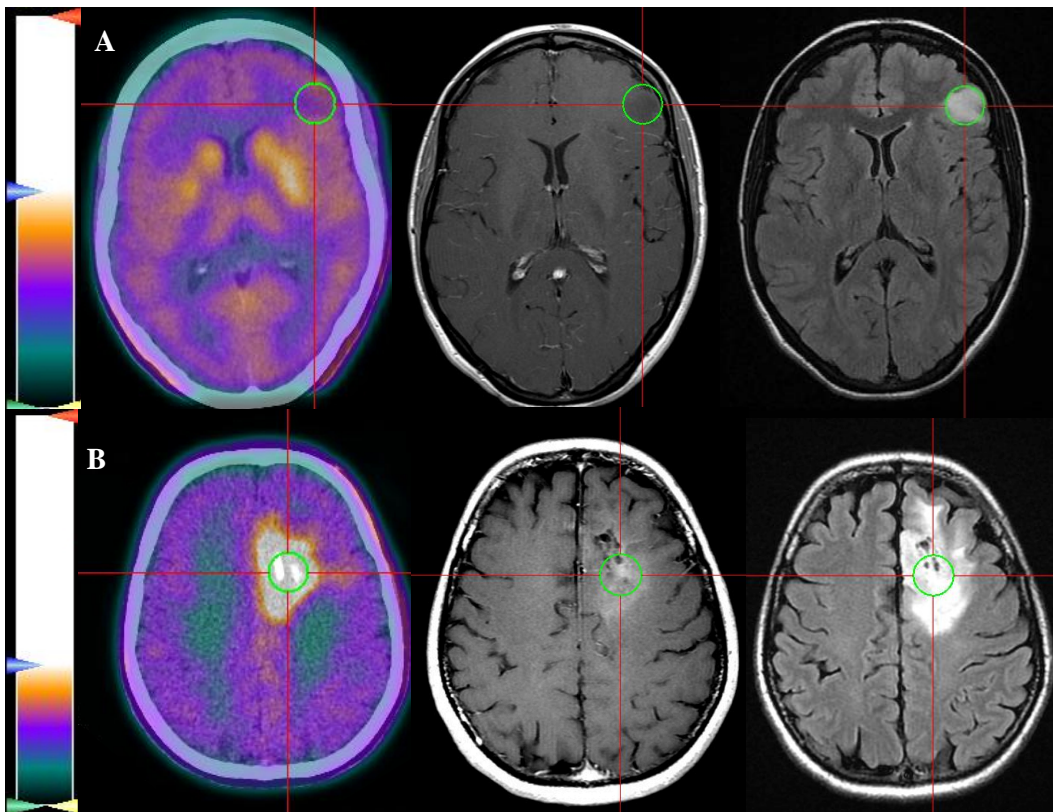


Figure 2

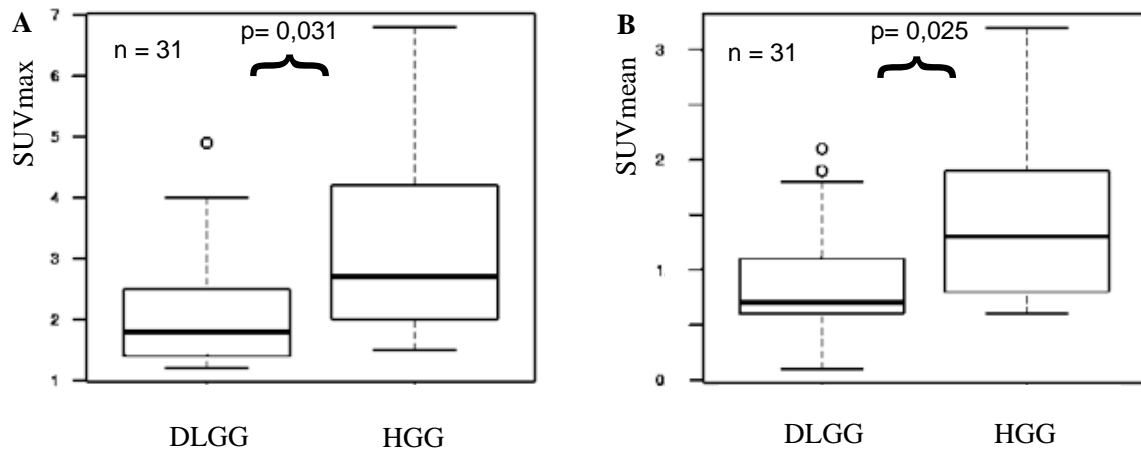


Figure 3

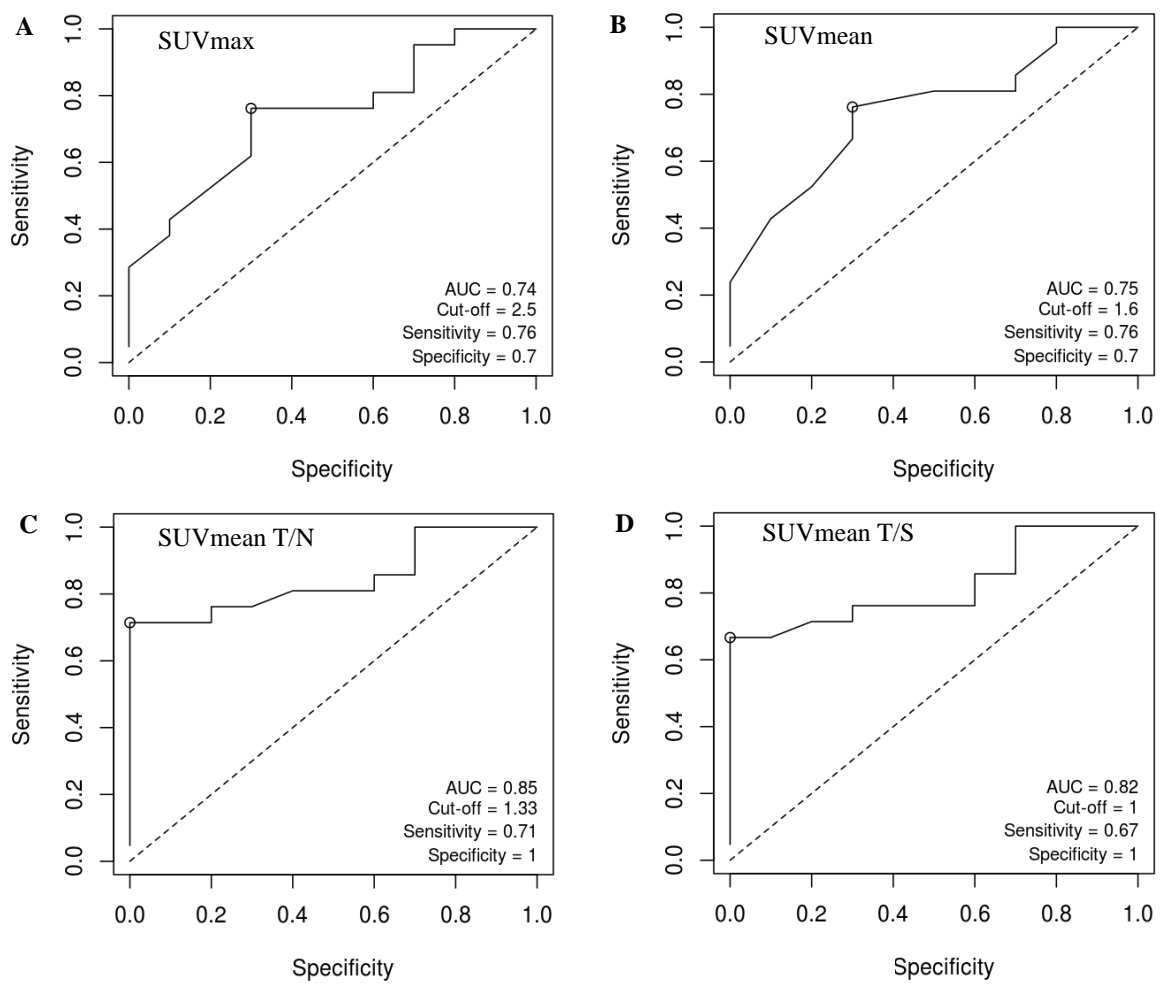


Figure 4

Annexe 2.

Types histologiques et grades des tumeurs du SNC selon la classification de l'OMS.

	I	II	III	IV
Astrocytic tumours				
Subependymal giant cell astrocytoma	•			
Pilocytic astrocytoma	•			
Pilomyxoid astrocytoma		•		
Diffuse astrocytoma		•		
Pleomorphic xanthoastrocytoma		•		
Anaplastic astrocytoma			•	
Glioblastoma				•
Giant cell glioblastoma				•
Gliosarcoma				•
Oligodendroglial tumours				
Oligodendroglioma		•		
Anaplastic oligodendroglioma			•	
Oligoastrocytic tumours				
Oligoastrocytoma		•		
Anaplastic oligoastrocytoma			•	
Ependymal tumours				
Subependymoma	•			
Myxopapillary ependymoma	•			
Ependymoma		•		
Anaplastic ependymoma			•	
Choroid plexus tumours				
Choroid plexus papilloma	•			
Atypical choroid plexus papilloma		•		
Choroid plexus carcinoma			•	
Other neuroepithelial tumours				
Angiocentric glioma	•			
Chordoid glioma of the third ventricle		•		
Neuronal and mixed neuronal-glial tumours				
Gangliocytoma	•			
Ganglioglioma	•			
Anaplastic ganglioglioma			•	
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	•			
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	•			

	I	II	III	IV
Central neurocytoma				
Central neurocytoma		•		
Extraventricular neurocytoma				
Extraventricular neurocytoma		•		
Cerebellar liponeurocytoma				
Cerebellar liponeurocytoma		•		
Paraganglioma of the spinal cord				
Paraganglioma of the spinal cord	•			
Papillary glioneuronal tumour				
Papillary glioneuronal tumour	•			
Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle				
Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle	•			
Pineal tumours				
Pineocytoma	•			
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation		•	•	
Pineoblastoma				•
Papillary tumour of the pineal region		•	•	
Embryonal tumours				
Medulloblastoma				•
CNS primitive neuroectodermal tumour (PNET)				•
Atypical teratoid / rhabdoid tumour				•
Tumours of the cranial and paraspinal nerves				
Schwannoma	•			
Neurofibroma	•			
Perineurioma	•	•	•	
Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)		•	•	•
Meningeal tumours				
Meningioma	•			
Atypical meningioma		•		
Anaplastic / malignant meningioma			•	
Haemangiopericytoma		•		
Anaplastic haemangiopericytoma			•	
Haemangioblastoma	•			
Tumours of the sellar region				
Craniopharyngioma	•			
Granular cell tumour of the neurohypophysis	•			
Pituicytoma	•			
Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis	•			

FIGURES

Figure 1. Exemple de méthode de placement des ROI dans un OA de grade II du cortex moteur supplémentaire droit :

Coupes fusionnées de TEP à la ^{18}F -FDOPA et de tomodensitométrie avec une ROI sphérique de 20 mm de diamètre placée sur la tumeur en haut à gauche (A), une ROI de 30 mm de diamètre placée sur le striatum controlatéral au centre (B) et le centre semi-ovale en haut à droite (C), les images correspondantes en tomodensitométrie en bas à gauche (D), en IRM pondérée en T1 après injection de gadolinium au centre (E) et en FLAIR en bas à droite (F).

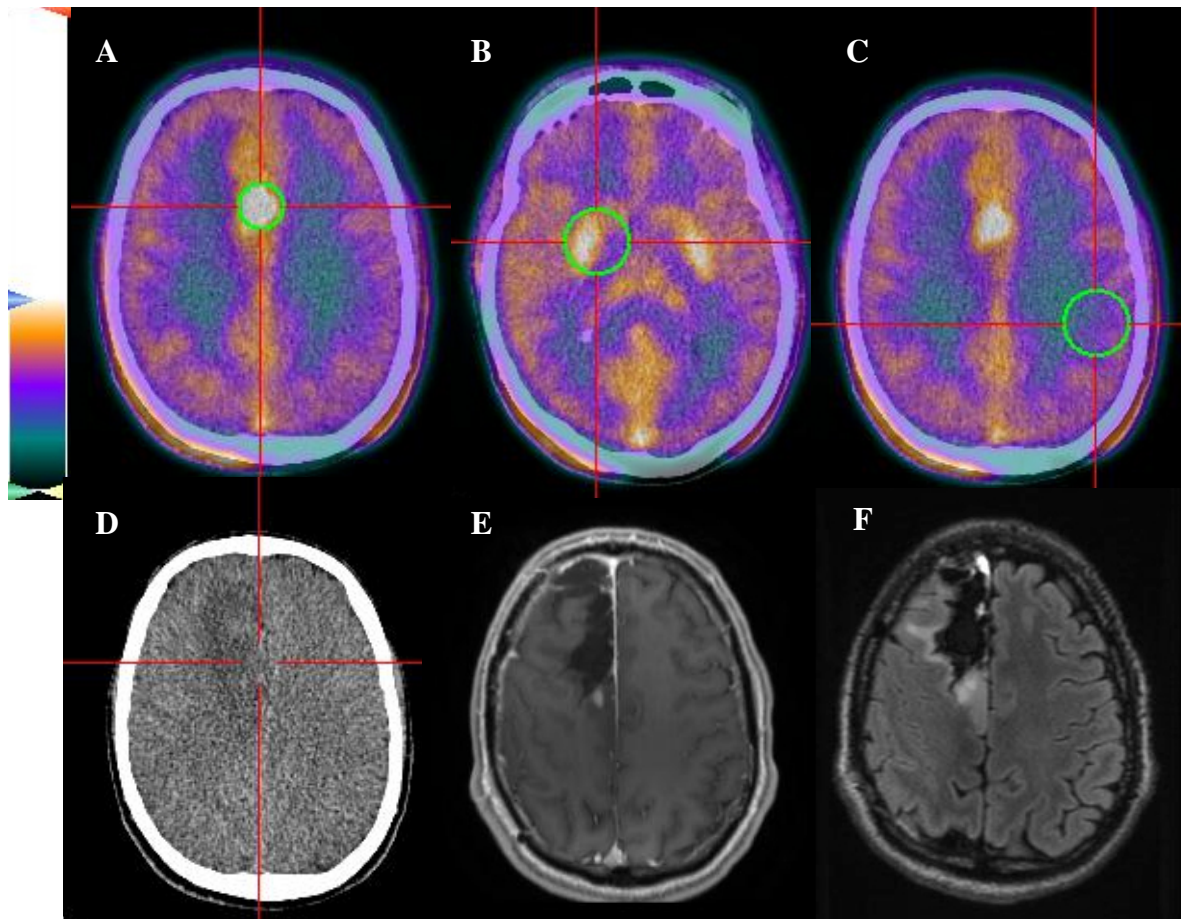


Figure 2. Exemples de gliome de bas grade (A) et de haut grade (B) :

Coupes fusionnées de TEP à la ^{18}F -FDOPA avec la tomodensitométrie à gauche, d'IRM pondérée en T1 après injection de chélate de gadolinium au centre, et pondérée en FLAIR à droite dans un OA de grade II (A), et un AA de grade III (B). Les ROI sphériques de 20 mm de diamètre sont pointées au centre du curseur (disques verts).

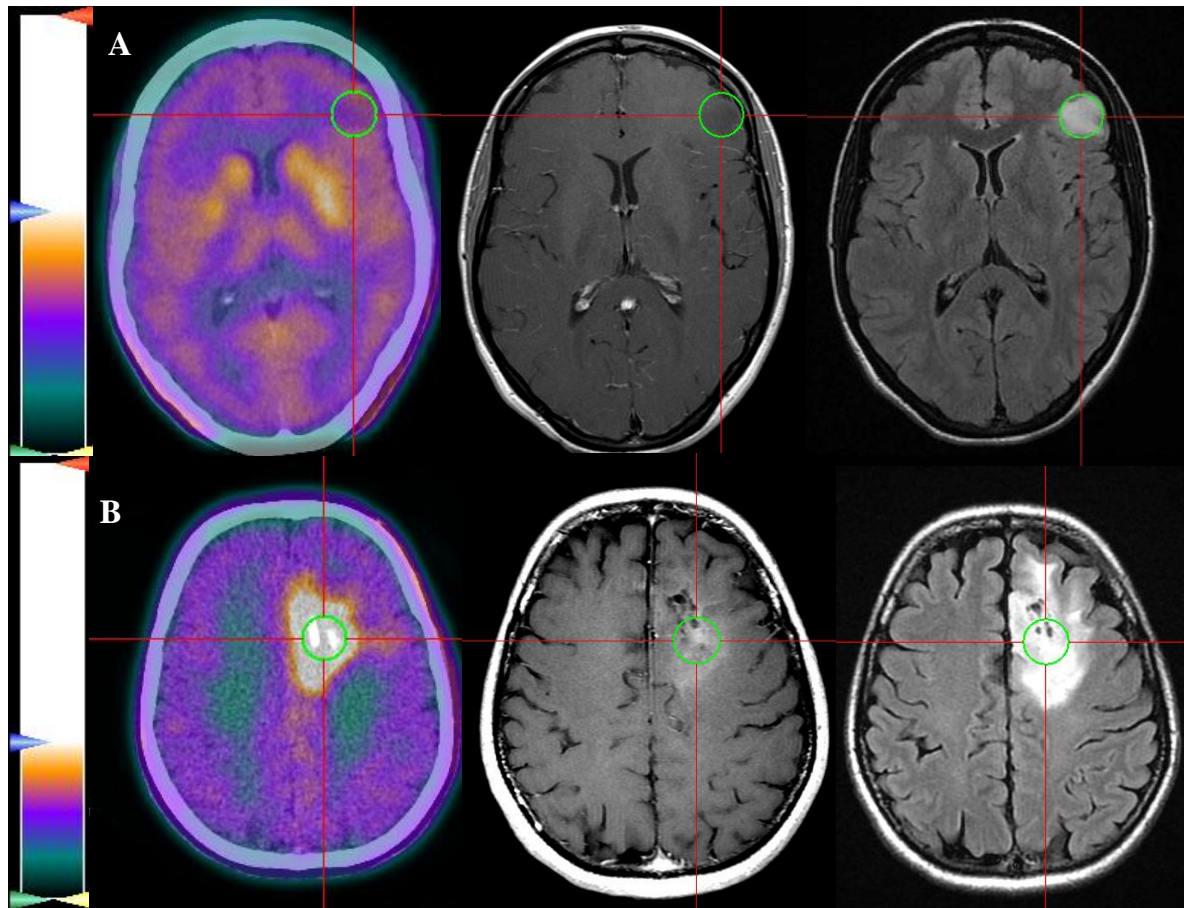


Figure 3. Diagrammes en boîte de la SUVmax à gauche (A) et la SUVmean à droite (B) en TEP à la ¹⁸F-FDOPA dans les GDBG vs les GHG avec les valeurs de p pour la différence de répartition entre les 2 groupes.

Pour la SUVmax et la SUVmean on observe que les valeurs moyennes des 2 groupes diffèrent de façon statistiquement significative. On relève des valeurs aberrantes dans le groupe des GDBG représentées par les cercles noirs pour les deux indices. Les valeurs des 2 groupes de patients se chevauchent, en particulier pour la SUVmax où seuls le premier quartile du groupe GDBG et le dernier quartile du groupe GHG prennent des valeurs nettement distinctes. Il existe un écart relativement plus important pour les valeurs médianes de la SUVmean, avec des valeurs du premier quartile du groupe GDBG relativement au groupe GHG plus basses que pour la SUVmax. La SUVmean apparaît donc plus discriminante, ce qui se traduit par une valeur de p plus petite.

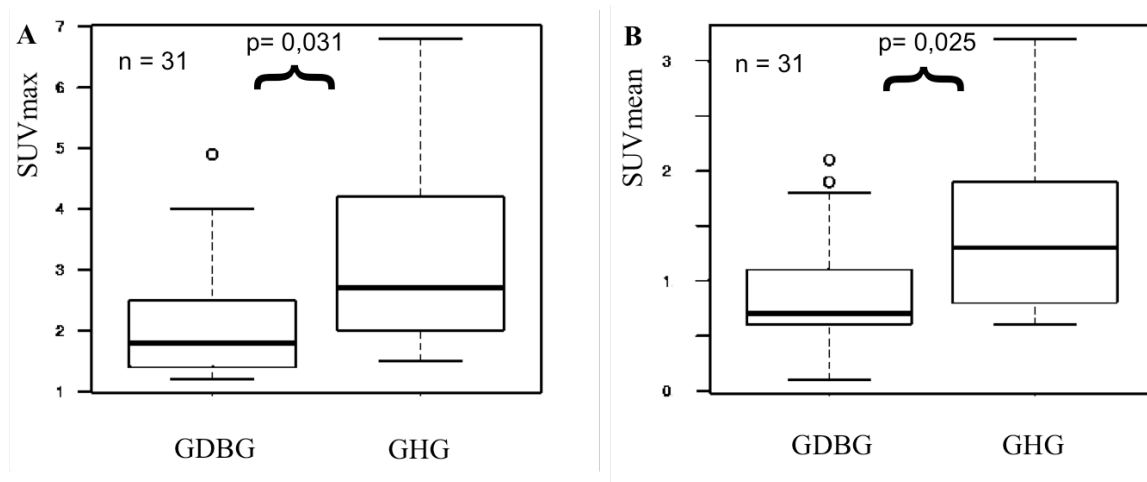
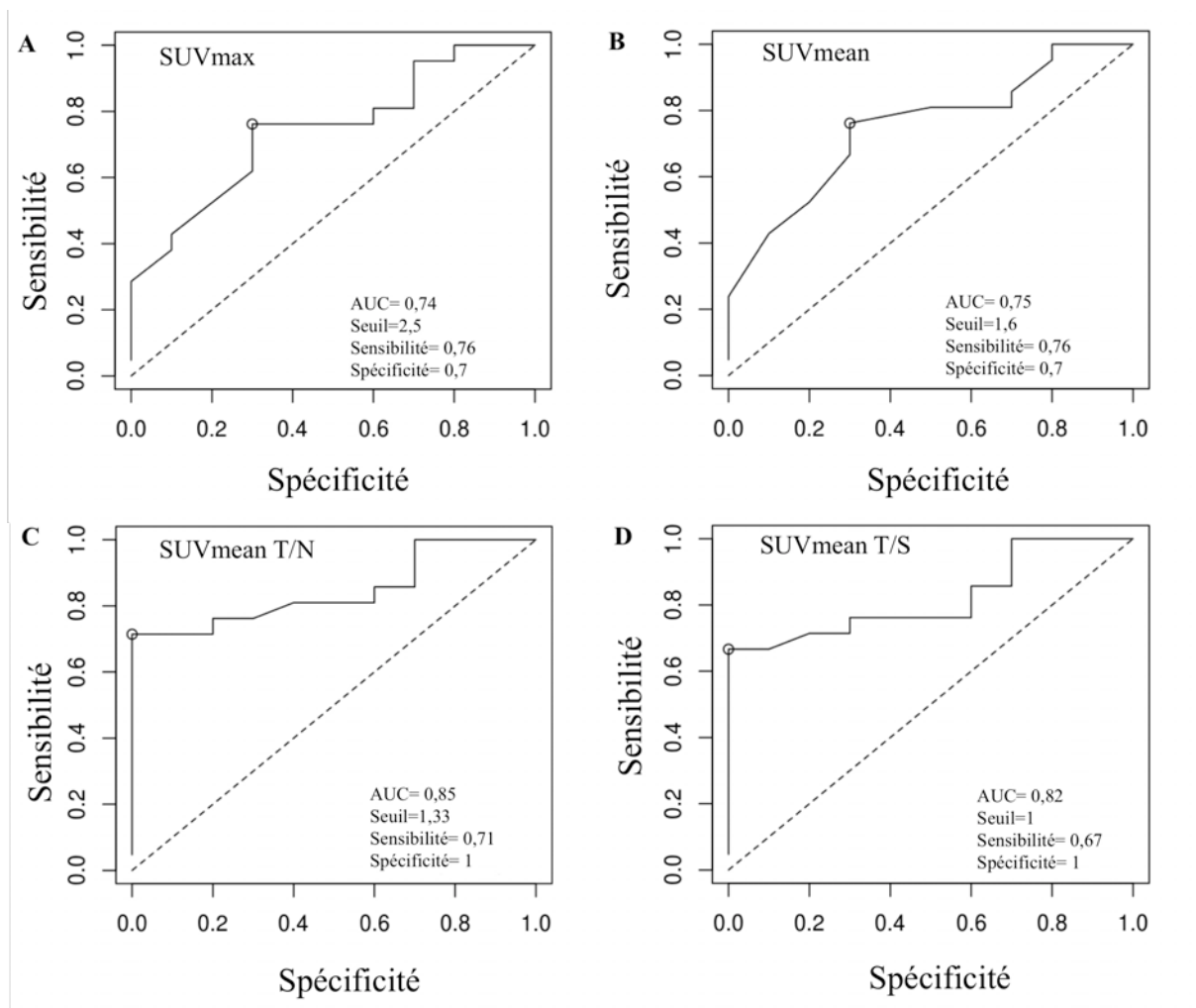


Figure 4. Courbes ROC comparant la détermination du grade tumoral en TEP à la ¹⁸F-FDOPA entre la SUVmax en haut à gauche (A), la SUVmean en haut à droite (B), la SUVmean T/N en bas à gauche (C) et la SUVmean T/S en bas à droite (D).

Les indices dérivés de la SUV les mieux corrélés au grade sont la SUVmean T/N et la SUVmean T/S. Ils présentent tous deux des spécificités de 100%, indiquant l'absence de faux positif. Ces indices seront donc utilisés dans les cas où on souhaite être certain du diagnostic. La SUVmax et la SUVmean, moins bien corrélés, mais présentant de bonnes performances diagnostiques, sont associées en particulier à une sensibilité plus élevée que la SUVmean T/N et la SUVmean T/S. Il convient de les utiliser dans les cas où l'on souhaite détecter de façon précoce une tumeur de haut grade.



TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques des patients.

Caractéristiques des patients	Groupe total	Stade de diagnostic initial n= 25 (%)	Patients préalablement traités n = 6 (%)
Sexe			
Femme	18 (58)	16 (64)	2 (33)
Homme	13 (42)	9 (36)	4 (67)
Âge			
moyenne (ans) ± DS	36.8 ± 12.1	37.9 ± 12.8	32.2 ± 8.2
GDBG présumés	8 (26)	8 (32)	-
Gliomes de grade II OMS	13 (42)	11 (44)	2 (33)
Oligoastrocytomes	9 (29)	9 (36)	-
Oligodendrogliomes	2 (7)	1 (3)	1 (17)
OA gemistocytiques	1 (3)	1 (3)	-
Astrocytomes	1 (3)	-	1 (17)
Gliomes de grade III OMS			
Astrocytomes anaplasiques	5 (16)	5 (20)	-
Gliomes de grade IV OMS			
Glioblastomes	5 (16)	1 (4)	4 (67)
Traitements préalables			
Chirurgie	4 (13)	-	4 (67)
Chimiothérapie	6 (19)	-	6 (100)
Radiothérapie	4 (13)	-	4 (67)
Délai entre la fin de la radiothérapie et la TEP			
moyenne (mois) +/- DS			6.8+/- 5.4
Délai entre la fin de la chimiothérapie et la TEP			
Moyenne (mois) +/- DS			3.6 +/- 8.9
Délai entre la dernière chirurgie et la TEP			
Moyenne (mois) +/- DS			28.4 +/- 29

Tableau 2. Indices dérivés de la SUV et corrélation avec le grade tumoral, avec les moyennes et les DS dans le groupe des GDBG et de GHG, avec les coefficients de corrélation de Spearman (r) et les valeurs de p (p).

Indices dérivés de la SUV	Moyennes \pm DS dans le groupe des GDBG	Moyenne $s \pm$ DS dans le groupe des GHG	r	p
SUVmax	2.19 \pm 1.01	3.39 \pm 1.88	0.395	0.028
SUVmean	1.40 \pm 0.53	2.03 \pm 0.87	0.407	0.023
SUVmax T/S	1.1 \pm 0.53	1.65 \pm 0.72	0.463	0.009
SUVmean T/S	1.16 \pm 0.45	1.76 \pm 0.66	0.522	0.003
SUVmax T/N	1.51 \pm 0.68	2.36 \pm 1.11	0.486	0.006
SUVmean T/N	1.39 \pm 0.52	2.24 \pm 0.84	0.561	0.001
SUVmax 50% T/S	1.06 \pm 0.55	1.64 \pm 0.74	0.436	0.014
SUVmean 50% T/S	1.24 \pm 0.52	1.91 \pm 0.99	0.409	0.022
SUVmax 50% T/N	1.48 \pm 0.71	2.34 \pm 1.13	0.421	0.018
SUVmean 50% T/N	1.48 \pm 0.60	2.43 \pm 1.24	0.471	0.008
SUVmax 80% T/S	1.06 \pm 0.55	1.64 \pm 0.74	0.436	0.014
SUVmean 80% T/S	1.53 \pm 0.77	2.50 \pm 1.24	0.448	0.012
SUVmax 80% T/N	1.48 \pm 0.71	2.34 \pm 1.13	0.421	0.018
SUVmean 80% T/N	1.83 \pm 0.88	3.18 \pm 1.56	0.490	0.005
SUVmax 50% T	2.14 \pm 1.05	3.37 \pm 1.90	0.363	0.045
SUVmean 50% T	1.49 \pm 0.62	2.24 \pm 1.32	–	–
SUVmax 80% T	2.14 \pm 1.05	3.37 \pm 1.90	0.363	0.045
SUVmean 80% T	1.84 \pm 0.88	2.93 \pm 1.67	0.370	0.040

PERMIS D'IMPRIMER

VU

NANCY, le **25 septembre 2014**

Le Président de Thèse

Professeur G. KARCHER

NANCY, le **25 septembre 2014**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6686

NANCY, le 02/10/2014

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Par délégation

Monsieur M. DELIGNON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectifs. La détermination du grade histologique des gliomes est nécessaire à l'évaluation pronostique et aux choix thérapeutiques. Le but de cette étude était d'établir l'existence d'une corrélation entre la captation tumorale de ^{18}F -FDOPA quantifiée par la « standardized uptake value » (SUV) et le grade et de déterminer quels indices dérivés de la SUV étaient les mieux corrélés.

Méthodes. Trente-et-un patients furent rétrospectivement inclus (d'âge moyen de 36,8 ans \pm 12.1 ans) parmi lesquels 21 présentaient des tumeurs de bas grade, présumées ou histologiquement prouvées, et 10 des tumeurs de haut grade. Des images statiques TEP étaient reconstruites a posteriori entre la 10^{ème} et la 30^{ème} minute après l'injection de ^{18}F -FDOPA. Des régions d'intérêt (ROI) de 20 mm étaient centrées sur les foyers tumoraux et des contours iso-volumiques étaient définis à des niveaux de 50 et 80% du pic d'intensité. Le bruit de fond était quantifié par des ROI de 30 mm apposées sur les striatas et les centres semi-ovales controlatéraux. La captation tumorale était évaluée par des indices dérivés de la SUV: SUVmax tumoral, SUVmean tumoral, SUVmax et SUVmean mesurés avec des iso-contours, ratios tumeur/striatum (T/S) et tumeur/tissu cérébral sain (T/N).

Résultats. Tous les indices dérivés de la SUV étaient corrélés au grade tumoral de façon statistiquement significative ($p < 0,05$), à l'exception de la SUVmean 50% (NS). Les 2 indices les mieux corrélés étaient la SUVmean T/N et la SUVmean T/S, avec des coefficients de corrélation respectifs de 0,561 et de 0,522. L'analyse ROC déterminait les seuils optimaux respectifs de 1,33 et 1 avec des sensibilités et spécificités de 71% et 100% et 67% et 100%, respectivement.

Conclusions. Les indices dérivés de la SUV en TEP à la ^{18}F -FDOPA sont des données facilement disponibles en routine, qui autorisent une discrimination fiable entre les gliomes de bas grade et de haut grade.

TITRE EN ANGLAIS : Correlation of standardized uptake value derived indices with tumoral aggressiveness of gliomas in static ^{18}F -FDOPA PET : use in clinical practice.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE-ANNÉE 2014

MOTS-CLEFS : gliomes, TEP à la ^{18}F -DOPA, analyse quantitative, SUV

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex