

**Direction de l'évaluation des technologies et
des modes d'intervention en santé
(DETMIS)**



**Pertinence du remplacement de la scintigraphie par la
TEP-CT dans la détection des métastases osseuses des
cancers primitifs du poumon et du sein**

**Document préparé par : Raouf Hassen-Khodja
Luigi Lepanto**

Mars 2011

**Direction de l'évaluation des technologies et
des modes d'intervention en santé
(DETMIS)**



**Pertinence du remplacement de la scintigraphie par la
TEP-CT dans la détection des métastases osseuses des
cancers primitifs du poumon et du sein**

**Document préparé par : Raouf Hassen-Khodja
Luigi Lepanto**

Mars 2011

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par la Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (DETMIS) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Ce document est également offert en format PDF sur le site Web du CHUM.

DIRECTION

Docteur Luigi Lepanto

CHERCHEURS

Imane Hammana Phd

Raouf Hassen-Khodja M.d. M.Sc

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de la DETMIS, s'adresser à :

Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Hôpital St-Luc
1058, rue St-Denis,
Montréal (Québec) H2X 3J4

Téléphone : 514.890.8000 poste 36400
Courriel : luigi.lepanto.chum@ssss.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (DETMIS).
Évaluation technologique préparée par Raouf Hassen-Khodja et Luigi Lepanto. Montréal 2011.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

MISSION

La Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHUM a pour mission de conseiller les décideurs sur leurs choix technologiques en se basant sur une méthodologie d'évaluation qui se fonde sur les données probantes et les règles de l'art.

Le premier mandat de la Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé est de produire des données concernant l'efficacité, la sécurité et les coûts d'une technologie en regard de son adoption ou de son utilisation dans le CHUM. Le second mandat propose la rédaction de politiques d'adoption des technologies qui reflètent les valeurs de l'institution et l'importance qu'elle accorde aux résultats d'une évaluation. Ainsi, lorsqu'une politique d'adoption limite l'accessibilité à une nouvelle technologie, il est primordial que les professionnels de la santé concernés soient impliqués dans l'acceptation de cette politique.

REMERCIEMENTS

La Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé désire remercier Madame Marie –Pierre Sylvestre pour son expertise et sa collaboration dans l'analyse statistique des données relatives à la technologie.

La DÉTMIS du Centre hospitalier de l'Université de Montréal les lecteurs suivants pour leurs précieux commentaires sur ce rapport :

Madame Nandini Dendikuru
Direction de l'unité d'Évaluation des technologies de la santé du CUSM

Madame Allison Sinclair
Chercheure à l'unité d'évaluation des technologies de la santé du CUSM

Madame Myriam Giguère
Direction des services hospitaliers du CHUM

Docteur André Lacroix
Directeur général adjoint aux affaires médicales et académiques du CHUM

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit à signaler

SOMMAIRE

L'évolution des modalités d'imagerie médicale nous amène à constamment revoir nos protocoles d'investigation et de suivi de diverses maladies. Il y a plusieurs exemples où des modalités d'imageries modernes ont déplacé des modalités plus traditionnelles. La résonance magnétique a presque complètement éliminé la tomodensitométrie axiale et la myélographie dans l'investigation des pathologies de la colonne vertébrale. La tomodensitométrie axiale a déplacé la pyélographie endoveineuse dans l'investigation des pathologies de l'arbre urinaire. Ces changements surviennent le plus souvent parce que les nouvelles modalités présentent de meilleurs taux de détections des pathologies d'intérêt ou parce qu'elles remplacent des examens invasifs par des investigations non invasives.

La Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (DÉTMIS) a reçu le mandat d'étudier la pertinence de remplacer la scintigraphie osseuse associée à la tomographie monophotonique (SPECT) par la TEP-CT, dans l'investigation des métastases osseuses. Les cancers de la prostate, du sein et du poumon représentent les causes les plus fréquentes de métastases osseuses. Les études comparant l'efficacité de la scintigraphie osseuse à la TEP pour la détection de métastases osseuses d'un cancer de la prostate sont peu nombreuses. Pour cette raison, l'évaluation que nous présentons se concentre surtout sur les métastases de cancer du poumon et du sein.

Les résultats d'études rapportés à ce jour ne montrent pas une grande différence de spécificité et de sensibilité entre la TEP et la scintigraphie dans la détection de métastases osseuses. Dans une méta-analyse effectuée par Shie et al portant sur la détection de métastases osseuses d'une néoplasie primaire du sein, les auteurs concluent sur l'absence de données probantes indiquant une plus grande efficacité de l'une ou l'autre des modalités. La méta-analyse effectuée dans le cadre de cette évaluation portant sur les métastases osseuses secondaires au cancer du poumon, révèle des fourchettes de valeurs de sensibilité et spécificité qui se chevauchent pour les deux modalités en question. Compte tenu des coûts substantiellement plus élevés pour l'installation et le fonctionnement d'une TEP, la DÉTMIS ne recommande pas le remplacement à grande échelle de la scintigraphie par la TEP dans la détection des métastases osseuses des cancers primitifs du poumon et du sein.

Il est important de noter que les études répertoriées évaluaient principalement la TEP et non la TEP-CT. Ceci ne change pas les résultats en ce qui concerne la comparaison avec la scintigraphie osseuse pour la détection de métastases osseuses. Toutefois, le développement rapide des équipements d'imagerie, et en

particulier les technologies hybrides comme la TEP-CT, remet en question certains protocoles d'investigation d'un point de vue global. Les patients atteints de cancer du poumon, du sein, ou de la prostate doivent subir une batterie d'examens (e.g. rayons-X, tomographie axiale, résonance magnétique, scintigraphie, TEP) pour déterminer le stade de la maladie au moment du diagnostic. Ces mêmes modalités sont utilisées pour le suivi lors des traitements. Il est possible que la combinaison TEP-CT puisse remplacer plusieurs autres modalités qui sont actuellement appliquées de façon séquentielle. Plutôt que de comparer la TEP à la scintigraphie dans le cadre d'une évaluation limitée à la détection de métastases osseuses, il serait opportun d'identifier le protocole d'investigation et de suivi le plus efficace d'un point de vue diagnostique et économique.

GLOSSAIRE

Accuracy : Exactitude diagnostique.

Asymptomatique : État ne présentant pas de symptôme

AUC : Area under Curve ou aire sous la courbe L'aire sous la courbe (ASC) est la mesure de la correspond à l'intégrale (surface sous le tracé) d'une fonction mathématique dans un repère.

Bayes (théorème de): Il porte sur le calcul de la probabilité d'un événement basé sur une connaissance a priori. Cette approche est à l'inverse de l'approche fréquentiste qui examine les situations sans tenir compte des connaissances préalables.

Carcinome : Cancer développé à partir d'un tissu épithélial (peau, muqueuse).

Demi-vie : Période durant laquelle la radioactivité ou le nombre d'atomes radioactifs d'une substance radioactive se réduit de moitié.

Flares: Ensemble de phénomènes qui font qu'une image créée par un système optique n'est pas conforme à la réalité. Elle est due à une diffusion parasite de la lumière à l'intérieur d'un objectif. Cette diffusion entraîne une baisse générale du contraste de l'image obtenue.

Intervalle de coïncidence : Caractéristique de la technologie TEP, se base sur la détection simultanée de photons aux pôles opposés d'un détecteur.

Intervalle de confiance: Intervalle de valeurs contenant la valeur du paramètre à estimer avec un niveau de confiance donné.

Marqueur radioactif : Marqueur couplé à un traceur de façon à le suivre dans l'organisme. Un marqueur est généralement un nucléide radioactif. Parfois, le marqueur peut être le traceur:

Médiane : Mesure de tendance centrale qui donne la valeur qui occupe la position centrale dans une série; elle divise la série en deux blocs égaux.

Moyenne La moyenne empirique d'un échantillon est la somme de ses valeurs observées divisée par leur nombre.

Nomogramme: Graphique qui comporte plusieurs échelles graduées permettant d'obtenir, par alignement sur un axe intermédiaire, des valeurs répondant à plusieurs critères.

Positif Vrai et faux : Une personne est qualifiée de "vrai positif" lorsque le résultat d'un test de dépistage annonce une anomalie qui existe physiologiquement chez le sujet. Une personne est qualifiée de "faux positif" lorsque le résultat d'un test de dépistage annonce une anomalie qui n'existe pas physiologiquement chez le sujet.

Prévalence : Nombre de cas d'une maladie, au sein d'une population donnée, à un moment donné.

Radiopharmaceutique ou produit radiopharmaceutique : Élément qui comporte deux composantes fonctionnelles, l'une étant radioactive et l'autre ne l'étant pas. La composante radioactive permet la détection du produit dans le cadre du diagnostic. La composante non radioactive est constituée par une molécule ou un

traceur biologique. Elle détermine le comportement biologique du produit radiopharmaceutique dans l'organisme, et donc sa spécificité organique et son métabolisme.

Rapport de Vraisemblance (Likelihood Ratio ou LR en anglais) : Le rapport de vraisemblance ou facteur de vraisemblance est, pour une valeur donnée d'un résultat de test. Dans notre document *Le rapport de vraisemblance positif* (RVP) est le rapport entre la probabilité de présenter un test positif quand le malade présente des métastases osseuses et la probabilité de présenter un test positif quand le malade ne présente pas de MO : $RVP = Se/1-Sp$. Il représente la crédibilité d'un résultat positif au test en mesurant, en cas de test positif, combien de fois il y a plus de malades que de non malades dans la population globale.

Le rapport de vraisemblance négatif (RVN) est le rapport entre la probabilité de présenter un test négatif quand le malade présente des MO et la probabilité de présenter un test négatif quand le malade ne présente pas de MO : $RVN = 1-Se/Sp$. Il représente la crédibilité d'un résultat négatif au test en mesurant combien de fois il y a moins de malades que de non malades en cas de test négatif que dans la population globale

ROC : Receiver Operating Characteristics : Méthode d'analyse qui a pour objectif de catégoriser des entités en deux groupes distincts sur la base d'une ou plusieurs de leurs caractéristiques. Graphiquement, on représente la mesure ROC sous la forme d'une courbe qui donne le taux de classifications correctes dans un groupe (dit taux de vrais positifs) en fonction du nombre de classifications incorrectes (taux de faux aux positifs) pour ce même groupe.

Sensibilité : La sensibilité d'un test de dépistage est la probabilité d'avoir un résultat positif (être classé "à risque") lorsque le patient est malade. Elle correspond à la proportion de personnes ayant un test de dépistage positif parmi les personnes malades. Plus sa valeur est élevée, plus le test est efficace.

Spécificité : La spécificité d'un test de dépistage est la probabilité d'avoir un résultat négatif lorsque le patient est sain. Plus la valeur est élevée, plus le test est efficace.

SUV : Standardized Uptake Value : Valeur de captation standardisée : Activité du traceur (coups par pixel par seconde).

Traceur: substance qui peut se localiser de façon sélective au niveau d'une structure particulière de l'organisme.

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

AUC: Area Under Curve
CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CPNPC: Cancer pulmonaire non petites cellules
CT: Computerised tomography (tomodensitométrie)
DETMIS: Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
ECR : Étude contrôlée randomisée
FDG : Fluorodésoxyglucose
IC: Intervalle de confiance
INAHTA: International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IRM : Imagerie par résonance magnétique
MBq : Méga becquerel
mCi: mCurie
MDP: Diphosphonate de méthylène
MO : Métastases osseuses
NaF: Fluoride de sodium
NHS: National Health Services (Grande-Bretagne)
NSCLC: (anglais) Cancer pulmonaire non petites cellules
OCCETS: Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé
OCDE : Organisation de coopération et de développement économique
OMS: Organisation Mondiale de la santé
PETSCAN: Positron Emission Tomography
QALY: Quality-Adjusted Life Year
ROC: Receiver Operating Characteristics
RVN : rapport de vraisemblance négatif
RVP : rapport de vraisemblance positif
SO: Scintigraphie osseuse
SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography /tomoscintigraphie ou tomographie à émission monophotonique ou TEMP
SUV: Standard Uptake Values
TDM: Tomodensitométrie
⁹⁹Tc : Technicium 99
TEP : Tomographie par émission de positrons
VPN : Valeur prédictive négative
VPN : Valeur prédictive positive

TABLE DES MATIÈRES

MISSION	4
REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	6
GLOSSAIRE	8
ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	10
I- INTRODUCTION	12
II – CONTEXTE D’ÉTUDE : DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE.	12
III – EXPLORATION RADIOLOGIQUE ET IMAGERIE NUCLÉAIRE :	14
II.1- Scintigraphie osseuse :	14
III.2 TDM (CT) et SPECT-CT	16
III.3 Imagerie à résonnance magnétique	17
III.4 Caméra à positrons ou PETSCAN	17
IV- MÉTHODOLOGIE	19
IV.1. recherche documentaire	19
<i>IV.1.1. Stratégie de recherche</i>	19
<i>IV.1.2. Critères de sélection:</i>	20
IV.2. Résultats de la recherche :	21
<i>IV.2.1. Données antérieures</i>	21
IV.2.1. Résultats d’études	Erreur ! Signet non défini.
<i>IV.1.3. Rapports d’agences</i>	23
V. RÉSULTATS DES ÉTUDES	24
V.1. Études sur la détection des métastases osseuses du cancer du sein	24
V.2. Études sur la détection des métastases osseuses du cancer du poumon	28
<i>V.2. 1 Méta-analyse</i>	43
<i>V.2.2. Discussion sur les résultats obtenus.</i>	46
VI. VOLET ÉCONOMIQUE	48
VI. DISCUSSION GÉNÉRALE	50
VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	53
ANNEXES	58
Annexe 1: Modèle et détails techniques	59
Annexe 2 : Tableau du rapport diagnostique d’un test en fonction de la valeur des rapports de vraisemblance positif et négatif	62
Annexe 3 : Nomogramme de Bayes (adapté à partir de Fagan)	64

I- INTRODUCTION

L'imagerie médicale et la médecine nucléaire en particulier sont à l'origine d'avancées spectaculaires en matière de diagnostic médical, en permettant une détection précoce des anomalies fonctionnelles ou morphologiques du corps humain. Ce développement a comme conséquence une prise en charge thérapeutique plus rapide et un impact important sur le pronostic des malades.

L'évaluation de ces technologies vise donc à mesurer l'efficacité des stratégies diagnostiques appliquées. Elles sont utilisées aussi bien pour des explorations fonctionnelles que pour les données morphologiques qu'elles produisent. Dans l'objectif d'atteindre des performances optimales, deux éléments contextuels sont souvent rapportés : la disponibilité et le coût de ces technologies.

En oncologie, la radiographie standard, la scintigraphie (incluant la SPECT), la tomodensitométrie axiale, l'imagerie par résonance magnétique et la tomographie à émission de positrons (TEP) font partie des principaux moyens diagnostiques utilisés dans la détection des tumeurs malignes et des métastases osseuses et, en particulier, dans le cas de cancers de la prostate, du sein, du poumon et de la thyroïde. C'est dans ce contexte et dans le but d'offrir les services les plus efficaces que le service de médecine nucléaire a demandé à la Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (DÉTMIS) d'étudier la pertinence de remplacer la scintigraphie osseuse associée à la tomographie monophotonique (SPECT) par la TEP-CT et cela en regard des performances et de l'efficacité de cette technologie.

II – CONTEXTE D'ETUDE : DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE.

Les cancers de la prostate, du sein et du poumon représentent près de 45% des cancers, tous sièges confondus¹. Les métastases osseuses surviennent dans 40% des cancers du sein et 20 % des cancers de la prostate (jusqu'à 70% pour les stades avancés), alors que près de 30% des métastases osseuses ont une origine pulmonaire.

Poumon

Le cancer du poumon est parmi les plus meurtriers, avec le cancer du pancréas: 25 % des décès de cancers sont dus au cancer du poumon [Société canadienne du cancer; Statistiques générales sur le cancer pour 2010²]. Le taux de survie des personnes atteintes de ce cancer, cinq ans après le diagnostic, est de 17 % chez les femmes et de 13 % chez les hommes. Chez les personnes qui

¹ Source : Cancers : évaluation, traitement et surveillance. JM Andrieu & P Colonna Ed. ESTEM

² [http : www.cancer.ca](http://www.cancer.ca) : site internet consulté le 12 novembre 2010.

reçoivent le diagnostic de cancer à un stade avancé, il est souvent trop tard pour que la tumeur soit retirée par chirurgie.

Les principaux cancers du poumon sont représentés par (classification OMS simplifié 2004):

- les cancers à grandes cellules: les cancers épidermoïdes (35%-40 %); les adénocarcinomes (25%-35 %); les carcinomes à grandes cellules (10%-15 %);
- Les carcinomes à petites cellules (20%-25 %).
- Les tumeurs carcinoïdes et muco-épidermoïdes (moins de 5%)

Le cancer bronchique à petites cellules se caractérise par son évolutivité avec une rapide dissémination et par sa grande sensibilité à la chimiothérapie et radiothérapie.

Le cancer du poumon *non à petites cellules* (CNPC) qui représente environ 80% de cas, se détecte et se traite plus facilement que le cancer à petites cellules. Il se développe plus lentement.

Sein

Il existe deux types de cancers du sein : cancer invasif et cancer non invasif. Parmi ces derniers, on retrouve les carcinomes (lobulaire, canalaire, inflammatoire, etc.) et la Maladie de Paget. Le taux de survie au cancer du sein non invasif est meilleur. Pour les cancers invasifs, les chances de guérison dépendent du type de cancer et de son stade d'évolution au moment où l'on entreprend les traitements. Le tissu osseux correspond au premier site d'implantation de métastases dans le cas du cancer du sein (26% à 56 %) [24].

Rappel sur la nature histopathologique et son impact sur le mode d'exploration en radiologie et médecine nucléaire

L'os est l'organe le plus souvent atteint lors d'atteinte métastatique. Le plus souvent, il s'agit d'une dissémination: 70 % des tumeurs osseuses sont des métastases (dissémination de cellules tumorales à distance de la tumeur primitive). Dans 20% à 25% des cas, elles révèlent un cancer. Elles siègent essentiellement là où il existe de la moelle hématopoïétique. Près de 80 % des métastases sont situées au niveau du squelette axial. Les atteintes des extrémités sont plus rares (0,1 %). Les métastases osseuses peuvent être ostéolytiques, ostéoblastiques ou mixtes :

- *Les métastases ostéolytiques* : Elles correspondent à des lésions radiotransparentes, arrondies, ovalaires, sans sclérose périphérique ni de réaction périostée ou alors à des lésions à limites floues. Elles représentent les MO les plus fréquentes (75%)

- *Les métastases ostéoblastiques* : Elles s'observent moins fréquemment lors des cancers du sein, du poumon (petites cellules et adénocarcinomes), de la vessie, de la thyroïde et le plus souvent dans le cancer de la prostate et des tumeurs carcinoïdes. Elles représentent environ 15 % des métastases osseuses. Elles peuvent présenter différents aspects: arrondies ou ovalaires, étendues ou localisées, à contours flous ou bien limités.

Les MO sont décelées par différentes techniques le plus souvent complémentaires comme la radiographie standard, la tomодensitométrie (TDM), la scintigraphie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la TEP.

III – EXPLORATION RADIOLOGIQUE ET IMAGERIE NUCLEAIRE :

Bref rappel des techniques disponibles (équipements, marqueurs, traceurs) et des indications selon les critères d'efficacité en vigueur.

La radiographie classique (standard) est indiquée pour la mise en évidence d'anomalies osseuses en détectant les lésions lytiques, sclérotiques et de type mixte. Cependant, l'information acquise sur l'intégrité structurelle reste limitée [51]. Certains auteurs rapportent qu'une destruction osseuse importante est nécessaire (réduction d'au moins 30 % de la densité) avant qu'une détection par la radiographie classique ne soit visualisée, ce qui peut entraîner un retard important sur la prise en charge des malades [24;50;51]. Le premier test de dépistage utilisé pour la détection des métastases osseuses dépend aussi de la disponibilité relative de l'IRM et de la scintigraphie osseuse ^{99m}Tc . Certains facteurs comme le coût et le temps relativement long dans l'acquisition des images et les capacités de traitement sont importants. On estime que le coût d'une exploration IRM est deux à trois fois supérieur à celle d'une SO au ; 31;38]

III.1- SCINTIGRAPHIE OSSEUSE :

La scintigraphie osseuse est la technique la plus utilisée pour la détection de métastases osseuses. Sa disponibilité et la possibilité d'avoir une image complète du squelette dans un délai assez court et son coût ont favorisé son utilisation [5;24;61].

En règle générale, la SO reste la technique de choix lors de bilan médicaux, elle permet d'explorer la totalité du squelette (balayage corps entier) et une détection précoce des lésions et cela bien avant la radiographie classique. On estime que SO peut détecter des lésions osseuses malignes 2-18 mois plus tôt que la radiographie standard [50]. Cet examen consiste à injecter au malade un produit radioactif (émetteur de rayons gamma) qui varie selon l'organe examiné. Le produit se fixe de façon passagère sur certains tissus ou organes. Une fois fixé, on mesure la radioactivité sur l'organe ou les tissus grâce à un appareil appelé gamma-caméra: il s'agit une table équipée d'une ou de plusieurs caméras spéciales qui captent le rayonnement gamma. Le couplage de la SO et de la radiographie standard augmente la spécificité et résout la plupart des problèmes diagnostiques.

Les radiopharmaceutiques (marqueurs et traceurs utilisés)

Le diphosphonate de méthylène-99m (^{99m}Tc -MDP) est le traceur le plus couramment utilisé dans l'imagerie osseuse. C'est un dérivé phosphoré qui entre

dans le métabolisme phosphocalcique. Son absorption reflète l'activité métabolique du squelette et dépend du débit sanguin local et de l'activité ostéoblastique [5;56;61] Il va se fixer là où l'on observe un remaniement osseux: par exemple un cal de fracture, les tumeurs, etc. Comme la plupart des lésions osseuses malignes montrent une activité ostéoblastique augmentée et on observe souvent une élévation de l'absorption de traceur (^{99m}Tc -DPM). En règle générale, la dose radioactive totale est extrêmement faible et ne présente pas de dangerosité.

L'acquisition des images se fait soit par :

- *Balayage du corps entier* : la tête de détection se déplace en dessous et en dessus du sujet permettant des images des faces antérieure et postérieure du corps entier;
- *Acquisition plan (planaire) statique* : une région explorée;
- *Acquisition planaire dynamique* : à l'aide d'une caméra statique, on fait l'étude de l'évolution de la distribution du traceur en fonction, à l'aide de l'acquisition d'une succession d'images :
- *Acquisition tomographique* : image tridimensionnelle obtenue en utilisant une gamma caméra mobile (tournante). Cela permet la visualisation des coupes transverse, frontale et sagittale.

La qualité de l'image dépend des caractéristiques de la technologie comme la capacité de reproduire une source radioactive uniformément distribuée, une bonne résolution spatiale (< 4 mm), une bonne sensibilité et l'importance du bruit de fond. En outre, la matrice d'acquisition des images joue un rôle important dans la qualité de la résolution spatiale.

La SO reste fiable pour détecter les métastases du cancer du sein, de la prostate, et du poumon mais, moins sensible dans la détection des tumeurs associées à des lésions osseuses lytiques (par exemple dans les métastases à destruction osseuse rapide ou dans les myélomes multiples). Une fixation accrue et très localisée est assez significative de métastases osseuses (en principe, seuls les cancers entraînant une réaction ostéoïde sont repérés par la scintigraphie). Cependant, on ne doit pas oublier que le cancer n'est pas la seule pathologie qui peut induire des anomalies comme dans l'inflammation ou les infections osseuses, les traumatismes anciens, etc.. En effet, une augmentation de la fixation du traceur est observée dans la majorité des destructions osseuses lytiques et malgré sa grande sensibilité le ^{99m}Tc -MDP n'est pas un traceur spécifique des tumeurs; une accumulation accrue de ^{99m}Tc -MDP peut également être observée dans les lésions bénignes des os. Ces images doivent être interprétées avec prudence (nécessité d'une évaluation précise et étude des diagnostics différentiels que posent ces indications) et une corrélation avec CT est généralement effectuée pour surmonter la spécificité limitée de la SO [24]. En outre, la présence

d'images ou de lumières parasites (*flares*) visibles sur la SO chez des patients sous traitement peut être à l'origine d'une mauvaise interprétation [57]

Actuellement, la scintigraphie osseuse est la première technique d'imagerie utilisée chez les patients atteints de cancer qui sont à haut risque de métastases osseuses. Les principales métastases détectées sont celles du cancer du sein, de la prostate, du poumon et de la thyroïde. Cependant, la mise en place d'une radiothérapie ou l'abstention d'une exérèse d'une tumeur primitive, nécessite le plus souvent une autre confirmation (le plus souvent image IRM voire TEP) comme dans le cas d'hyperfixations lors de lésions primitives ou au cours de processus dégénératifs ou de certaines affections métaboliques osseuses. En résumé, et sur la base des données rapportées à ce jour, le taux de sensibilité de la scintigraphie osseuse dans la détection des métastases osseuses varie entre 62% et 100% avec une spécificité de 78% -100% [24].

III.2 TDM (CT) ET SPECT-CT

La tomодensitométrie (TDM) ou Computed Tomography (CT) est une technique d'imagerie médicale basée sur les mesures de l'absorption des rayons X par les tissus. Le traitement des données par logiciel informatique permet une reconstitution spatiale des structures à partir d'une technique d'analyse tomographique (par coupes). Elle autorise une représentation en coupe transversale des organes et la visualisation des tumeurs ostéolytiques qui, parfois, ne sont pas détectées lors d'une scintigraphie osseuse.

La CT associe à sa bonne résolution, un contraste et une meilleure précision que la SO. Dans le cas du tissu osseux, elle permet une bonne définition de la structure osseuse. Selon les auteurs la sensibilité de la CT dans la détection de métastases osseuses varie entre 71% et 100% [24]. Cette variation s'explique par le rapport existant entre l'importance de la destruction corticale osseuse et le seuil de visualisation de la lésion par le CT [44]. En outre, des remaniements osseux non malins peuvent être à l'origine de faux positifs [32]. Le CT n'est pas une technologie de routine mais peut être utilisé dans certains cas équivoques ou dans un bilan d'extension ou d'intervention [61]

L'utilisation de cette technologie hybride permet d'obtenir des images avec un niveau de précision appréciable (cas de métastases osseuses de cancer de la prostate, du sein ou d'hémopathies malignes). Il semblerait que les images tumorales obtenues par SPECT-CT soient suffisamment différentes des images des lésions bénignes pour éviter la multiplication des examens secondaires (*www.Petscan.fr.site consulté le 19 octobre 2010*). La limitation possible de la localisation anatomique de lésions sur les vues planaires par superposition est surmontée par les données de la tomographie SPECT [16;22;52].

L'ajout du SPECT au protocole d'acquisition des images de la SO a été mis de l'avant pour améliorer la précision diagnostique dans la détection des lésions osseuses malignes et permettre une comparaison directe avec d'autres procédés tomographiques basés sur des techniques telles que le scanner et l'IRM. Le principal inconvénient du SPECT résulte du fait que les données ne sont obtenues que pour une région limitée du squelette. Cependant, les nouvelles gamma-caméra et les logiciels les plus récents permettent l'amélioration des performances de la technologie.

III.3 IMAGERIE À RÉSONNANCE MAGNÉTIQUE

L'IRM permet une bonne résolution spatiale et un contraste appréciable. Il s'agit d'une technique d'imagerie optimale pour l'évaluation de la moelle osseuse. L'IRM permet de détecter un début de lésion maligne de la trame médullaire avant tout remaniement cortical. L'IRM peut détecter des métastases de la moelle osseuse manquées par SO [63]. Cependant, elle reste moins sensible que la TDM pour la détection dans certains cas de destruction de la corticale [68]. La spécificité de l'IRM est modérée en raison de la difficulté de discernement entre certaines métastases et des lésions bénignes [63]. Actuellement, l'utilisation de l'IRM est principalement réservée aux évaluations régionales d'une lésion osseuse décelée par SO ou CT [61].

L'IRM garde tout son intérêt du fait de la non utilisation de rayons ionisants et dans les cas de discordance entre la clinique et l'image radiologique. En effet, l'IRM peut montrer des anomalies en cas de SO négative [24;43].

III.4 CAMÉRA À POSITRONS OU PETSCAN

La TEP est une technologie d'imagerie qui permet d'évaluer l'état des processus physiologiques et biochimiques. Comme son nom l'indique, cette technologie utilise les propriétés qu'ont certains traceurs radioactifs d'émettre des positrons lors de leur désintégration. Ces traceurs favorisent la détection de remaniements antérieurs qui précèdent les modifications structurelles de l'os lors de lésions malignes [3;4;9;10;11;14;53].

La TEP offre la possibilité d'avoir des images tomographiques de tout le corps avec un degré de résolution élevé et permet une quantification de la fixation du traceur utilisé. Deux traceurs TEP qui sont utilisés pour l'évaluation clinique d'une atteinte osseuse maligne sont ^{18}F -NaF-fluorure et le FDG. Ce dernier est un analogue radioactif du glucose qui après avoir été injecté se fixe d'une manière plus élevée sur les cellules cancéreuses que sur des cellules saines ce qui leur donne une plus grande visibilité et une détection plus importante. Ces traceurs radioactifs sont fabriqués à partir de radio-isotopes générés par un

accélérateur de particules appelé cyclotron. Leur demi-vie est courte (quelques minutes à quelques heures) se qui nécessite une certaine proximité entre le centre d'imagerie TEP et le site d'implantation du cyclotron (limitation de la disponibilité).

Contrairement aux traceurs non spécifiques aux os utilisés lors des SO, les traceurs tels que le ^{18}F -FDG permettent de localiser avec précision des tumeurs des tissus mous et des os [33]. En outre, un certain nombre d'isotopes à courte durée de vie, émetteurs de positrons, permettent une étude du métabolisme des tissus de façon précise. Compte tenu de leur forte radioactivité et des possibilités de localisation par l'étude la coïncidence³, ils détecteraient avec une grande précision les tumeurs actives métaboliquement (consommation accrue de glucose). C'est le principe du **PETSCAN** [26]. L'image obtenue est fonction de la captation du traceur et donc de la consommation du glucose. Des méthodes de calcul complexes permettent de quantifier la quantité de glucose absorbée par la tumeur. Le Standardized Uptake Value (SUV) est généralement utilisé, il est fonction du poids du malade, de la concentration tissulaire en FDG. Selon le type ou la nature de la tumeur recherchée des valeurs seuils sont établies [6].

Dans le cas de tumeurs malignes, la TEP est usuellement utilisée dans la classification des stades de cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules, l'évaluation de cancer colorectal récurrent, reclassification d'un lymphome hodgkinien après traitement, le diagnostic de nodules pulmonaires solitaires, le diagnostic des tumeurs occultes de la tête et du cou, la recherche de métastases du cancer du sein et la récurrence d'un cancer de la thyroïde [46].

Cette technique prend de plus en plus d'importance du fait de la plus grande disponibilité des caméras à positrons et surtout de leur combinaison avec le scanner sous forme de TEP-CT. Son utilisation est principalement recommandée pour les malades à risque élevé de métastases osseuses ou chez des patients où l'examen clinique fait suspecter la présence de métastases osseuses et dont la scintigraphie osseuse est négative et dans le cas de lésions osseuses lytiques en particulier [5;17;55;56]. Dans le cas d'anomalies osseuses, lorsque que les images CT du corps entier sont acquises sur un TEP/CT, le contraste entre la lésion osseuse et le tissu normal est clairement visible sur les images CT à dose réduite, éliminant la nécessité d'effectuer un CT séparé à dose complète dont le but de corréler les résultats de scintigraphie osseuse [40;56]. Cette technologie reste relativement coûteuse (équipements, isotopes et maintenance).

L'impact dans la prise en charge des patients et les bénéfices obtenue grâce aux données anatomo-métaboliques de cette procédure (TEP-CT) justifie l'utilisation du concept de l'oncologie clinique basé sur le PET/CT appliqué dans la pratique clinique [36]. Pour ces raisons, différents systèmes de santé nationaux

³ Étude la coïncidence de 2 photons :

remboursent les examens par PET-CT et PET (exemple cancer du sein, cancer du poumon à NSCL du fait de leur coût-efficacité [7]. Pour d'autres auteurs comme Fletcher et collaborateurs, le FDG-PET devrait être complémentaire aux méthodes radiologiques conventionnelles comme l'IRM et la CT [19].

IV- MÉTHODOLOGIE

Dans notre rapport nous nous sommes limités à l'évaluation des différentes techniques d'imagerie et plus précisément par la TEP et la scintigraphie osseuse utilisées dans la détection des métastases osseuses secondaires à des cancers du poumon et du sein. Notre recherche bibliographique a englobé l'ensemble des publications (lignes directrices, rapports d'agences d'ÉTMIS, études, travaux et autres données) traitant de la détection des métastases osseuses des cancers du poumon et du sein. En ce qui concerne les études, nous avons tenu compte des études en cours ou projetées mais non encore publiées.

IV.1. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

La présente évaluation repose principalement sur l'examen des études publiées depuis 2000 et ce jusqu'en octobre 2010 ainsi que les lignes directrices en pratique à travers le monde dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de tumeurs malignes du poumon ou du sein. En outre, nous avons inclus dans nos références, un certain nombre de publications utiles pour la compréhension des différentes technologies et les procédés d'imagerie nucléaire diagnostiques utilisés en oncologie.

IV.1.1. STRATÉGIE DE RECHERCHE

MOYENS :

- Moteurs de recherche internet;
- Site internet des agences d'évaluation;
- Medline;
- Autres : CINAHL, Cochrane Library, Embase, Trials, en cours..

LANGUES :

- Anglais;
- Français;
- Résumés anglais d'études publiées en d'autres langues.

MOTS –CLÉS UTILISÉS:

Les mots-clés utilisés dans les banques de données PubMed, Cochrane et Internet pour la recension des publications sont :

1. (tep or pet scan).mp. or exp *Positron-Emission Tomography/
2. Scintigraphy.mp. or exp *Radionuclide Imaging/
3. Exp *Nervous System Diseases/di, ra, ri, us [Diagnosis, Radiography, Radionuclide Imaging, Ultrasonography]
4. Exp *Musculoskeletal Diseases/di, ra, ri, us [Diagnosis, Radiography, Radionuclide Imaging, Ultrasonography]
5. technology assessment.mp. or exp *Technology Assessment, Biomedical/
6. Exp "Cost Savings"/ or exp Cost-Benefit Analysis/
7. Exp *"Sensitivity and Specificity"/
8. (Specificity or sensitivity).mp.
9. Comparative Study/
10. outcom\$.mp.
11. Exp *"Outcome and Process Assessment (Health Care)"/
12. Evaluation stud\$.mp. or exp *Evaluation Studies/
13. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14. 1 and 2
15. 13 and 14
16. Limit 15 to ("diagnosis (sensitivity)" or "diagnosis (specificity)" or "diagnosis (optimized)")
17. 4 and 16
18. from 17 keep 2-5,7-12,14-19,21-22,24-25,28,31,33-35,37,46,49-50,53,55,57-58,61-63,68-69,73,75-76,78,80,82,85,87-88,91,94,97,101,111,113-116
19. 3 and 16
20. 19 not 17
21. from 20 keep 2,6-7,10,12-13,18,21,41,67-68,76,84-85,87,89,91-93,96,98,102-104,106,111,113,116-117,126-127,136-139,141-142,144,146,149,155,158,162,166,168,171-173,175,178,180-181,183,185,191,193-195,197,199-201,211,214-216,225-226,230-231,235,237,239-240,243-244,246,248-250,254-255,257-258,263-264,266,268-270,273,275,278-279,281,283-284,286,289-290,292-293,295-296

Au décours des résultats d'autres termes ont été ajoutés: tomography, emission-computed fluorodeoxyglucose F18 tomography, emission computed, single-photon; SPECT (tomography and emission computed) et leurs équivalents en langue française.

IV.1.2. CRITÈRES DE SÉLECTION:

- Les études sur des humains;
- Les publications entre 2000 et 2010;
- Aucune de limite minimale du nombre de sujets traités;
- Les publications qui traitent des cancers du poumon et cancer du sein;
- Les malades explorés à l'aide des deux techniques d'imagerie (TEP et scintigraphie osseuse);

- Les métastases osseuses confirmées (imagerie nucléaire, histopathologie..).

CRITÈRES D'INCLUSION DES ÉTUDES :

- Pas de traitements antérieurs;
- Un suivi de plus de 6 mois;
- Les patients étudiés ont subi les deux types d'exploration nucléaire dans un délai de un à trois mois.

CRITÈRES D'EXCLUSION :

- Les études dont les résultats sont inclus dans une méta-analyse sélectionnée;
- Les études dont les résultats sont incomplets, comme l'absence de description - détaillée des procédures et des protocoles d'imagerie ou d'extraction de résultats;
- Les études présentant des informations insuffisantes ne permettant pas une analyse comparative; comme l'absence de données statistiques permettant le calcul des indicateurs de sensibilité et de spécificité. La majorité des évaluations comparatives des équipements diagnostiques se limitent à ces deux éléments.
- Les études dont la qualité méthodologique et les résultats statistiques incomplets ou non explicités sont éliminés.

Une fois l'application des critères d'inclusion et d'exclusion appliqués, une vérification des informations critiques a été effectuée sur les études sélectionnées comme :

- La nature des auteurs;
- L'année de l'étude versus celle de la publication;
- La nature du devis;
- La sélection des populations étudiées;

Les caractéristiques des techniques considérées: types, traceurs, marqueurs, protocoles, comparateurs, et suivi;

La qualité et le mode d'interprétation des résultats: expertise; expérience; nombre;

Les définitions des techniques biostatistiques utilisées.

IV.2. RÉSULTATS DE LA RECHERCHE :

IV.2.1. DONNÉES ANTÉRIEURES

L'imagerie radiographique est un aspect essentiel de la prise en charge des métastases osseuses et plusieurs technologies sont disponibles. Déjà en 2004, Hamaoka et collaborateurs ont publié un aperçu de la pratique de la radiologie et de l'imagerie nucléaire [24]. Le tableau extrait de l'étude de Hamaoka [24] montre les avantages et les inconvénients de plusieurs d'entre elles [tableau 1]. La SO est généralement sensible mais moins spécifique alors que l'IRM à corps entier et le FDG-TEP sont des techniques précises mais dont l'utilisation se trouvait limitée par leur coût élevé [3;9;12;56]. Depuis, l'imagerie nucléaire s'est

développée de manière importante. Cette évolution a touché aussi bien les équipements que les radiopharmaceutiques (traceurs ou marqueurs). Cependant, les études comparatives entre la SO et la TEP dans la détection des métastases osseuses de certains cancers restent rares voire absentes. Dans le cadre de notre rapport, seules les études portant sur les métastases osseuses du cancer du poumon ou du sein seront considérées.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif tiré à partir de l'étude de Hamaoka et coll., sur les forces et faiblesses des différentes technologies [24]

Modalité d'imagerie	Représentation	Visualisation de l'atteinte osseuse	Causes des faux négatifs	Causes des faux positifs	Sensibilité diagnostique	Spécificité diagnostique
Radiographie classique	Locale et régionale. Corps entier	Lytique, Sclérotique Mixte	Moelle osseuse Seulement Ostéopénie Lyse/sclérose non au seuil de détection	Traumatisme, Inflammation, Tumeurs bénignes guéries	Faible 44 à 50%	Non déterminée
Scintigraphie osseuse*	Corps entier Pas de représentation anatomique	Points chauds	Progression ostéolytique rapide/pure	Traumatisme, Inflammation, Guérison des tumeurs	Variable 62-100%	Variable 78-100%
Tomodensitométrie	Locale et régionale Corps entier	Lytique, Sclérotique Mixte Atténuation plus forte pour la moelle	Lyse/sclérose Non au seuil de détection	Traumatisme, Inflammation, Guérison des tumeurs bénignes	Élevée 71-100%	Non déterminée
Imagerie par résonance magnétique (IRM)	Régionale Corps entier	Intensité faible ou plus grande sur les images T1/T2	Lésion dans le cortex seulement	Œdème	Élevée 82-100%	Variable 73-100%
Tomographie à émission de positrons	Corps entier Pas de représentation anatomique	Points chauds	Lésion dans le cortex seulement	Après chimiothérapie	Variable 62-100%	Élevée 96-100%
Tomographie informatique par émission monophotonique (SPECT)	locale Pas de représentation anatomique	Points chauds	Progression ostéolytique rapide/pure	Traumatisme, Inflammation, Tumeurs en voie de guérison	Élevée 87-92%	Élevée 91-93%

* Malgré une grande variabilité des taux de sensibilité et de spécificité pris en compte, la scintigraphie osseuse est considérée comme une technique très sensible mais peu spécifique.

La recherche bibliographique a répertorié 2371 publications associant la TEP à la SO partir de mots clés génériques, et cela en dépit de la restriction de la période de publication dont moins de 3% ont été considérées pour la sélection des études : 32 pour le cancer du poumon et 19 pour le cancer du sein (publiées après 2008).

Malgré le nombre important d'études effectuées sur le sujet, les études comparatives entre la SO et la TEP restent rares ou incomplètes dont le protocole d'étude est peu ou pas rapporté. Le plus souvent, il s'agit d'études rétrospectives concernant le diagnostic de cancers primitifs ou d'extension de cancer préexistant

mais plus rarement dans la détection de métastases osseuses. L'évaluation des examens diagnostiques sont plus complexes que pour les évaluations de traitement et sollicitent le plus souvent des outils de simulation statistique afin de mesurer l'homogénéité des études. En outre, dans les technologies d'imagerie et en particulier en radiologie nucléaire d'autres facteurs jouent un rôle important comme le jugement de l'expert et la notion de seuil de positivité.

IV.2.2. RÉSULTATS D'ÉTUDES

La majorité des études recensées sont des séries de cas (études rétrospectives rarement prospectives). À ce jour, nous avons répertoriés une méta-analyse sur la détection des métastases osseuses d'un cancer du sein par 18F-FDG-PET et scintigraphie osseuse [58] et une seule étude randomisée multicentrique comparative effectuée par l'*Academy Molecular Imaging*⁴ en collaboration avec la *Siemens Molecular Imaging, PetNet Solutions Inc.* Cette dernière devait débuter en 2008 dans une dizaine de centres différents et inclure près de 500 malades atteints de divers cancers (poumon, prostate, sein). Elle a pour objectif de comparer les performances de la 18F FDG- TEP/CT / à la SO ⁹⁹Tc MDP planaire dans la détection des métastases osseuses. Les résultats de cette ECR n'ont pas encore été publiés.

Au total, la recherche bibliographique nous a permis de retenir 13 études principales et ou récentes dont cinq seulement répondaient aux critères de sélection permettant une analyse évaluative des deux techniques d'imagerie concernées.

Cancer du sein : seule une méta-analyse publiée en 2008 [58] a été retenue. Cette étude analyse les résultats de six études comparatives effectuées entre 2001 et 2005 [1;21;45;47;62;69]. Aucune autre étude ne répondait aux critères de sélection établis pour notre rapport

Cancer du poumon : 13 études ont été retenues dont seulement quatre avaient des données complètes sur lesquelles une méthode biostatistique a été appliquée (équation de Bayes)

IV.2.3. RAPPORTS D'AGENCES

À ce jour, aucune agence n'a effectué d'évaluation comparative de l'efficacité la SO et de la TEP à détecter des métastases osseuses dans le cas de cancer du sein ou du poumon. La plupart des rapports font une évaluation globale de l'efficacité

⁴ Site internet consultée le 13 octobre 2010.
http://www.ami-imaging.org/index.php?option=com_content&task=view&id=175&Itemid=136

de ces technologies. Quelques études (Health Technology Board of Scotland; Dutch Plus Study ; Australian trial) ont rapportés les résultats de la TEP dans le diagnostic de cancers spécifiques comme le cancer du poumon (CPNPC) et l'impact financier de son utilisation dans la gestion de ces pathologies [65;67]. En 2006, l'a *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) avait publié, à partir des évaluations des différentes agences affiliées à l'organisation, un rapport sur le potentiel de la TEP dans ce domaine mais souligne le besoin d'effectuer de plus amples recherches (études prospectives et comparatives, menées à l'insu, sont nécessaires afin de mieux définir son rôle) [25].

V. RÉSULTATS DES ÉTUDES

V.1. ÉTUDES SUR LA DÉTECTION DES MÉTASTASES OSSEUSES DU CANCER DU SEIN

Jusqu'à ce jour, il n'y a pas eu d'étude rigoureuse comparant la SO à la TEP-CT. Les seules études rapportées comparent la TEP à la SO. La présente évaluation repose principalement sur l'examen d'une méta-analyse publiée en 2008 par Shie et collaborateurs et des données scientifiques qui se sont ajoutées depuis et ce jusqu'à octobre 2010 sur la détection des métastases osseuses secondaires à un cancer du sein par TEP et SO [58].

Les résultats comparatifs entre la TEP et la SO sont peu abondants, car les centres qui offrent la TEP sont rares et les résultats obtenus par les procédures actuelles restent, en dehors de toute étude économique, satisfaisante. La seule étude récente (2008) est la méta-analyse de Shie qui s'appuie sur six articles comparant la FDG-TEP à la SO (tableau 2). Quatre études sont des études de cohorte prospectives [45;47;62;69] et deux études sont rétrospectives [1;21]. Cinq études comparent directement la FDG-TEP à la scintigraphie osseuse [1;45;47;62;69], alors qu'une seule étude a comparé la FDG-TEP à des techniques d'imagerie conventionnelles avec la scintigraphie osseuse comme technique complémentaire [21]. Deux études ont utilisé la tomographie d'émission monophotonique (SPECT) en plus de l'acquisition d'image plan [45;62] (Tableau 2).

Tableau 2 : Description des études incluses dans la méta-analyse de Shie et col.

AUTEURS ANNÉE DE L'ÉTUDE	DEVIS	Technologies comparées	Base du calcul statistique	PROTOCOLES D'ÉTUDE TEP-	PROTOCOLES D'ÉTUDE SO	outils statistiques
Ohta et coll. 2001[45]	Prospective 51 malades		Patient*	7–10 mCi 18F-FDG absorption 45 min	20 mCi Tc-99m MDP Acquisition des images après 3 à 4 h	McNemar
Nakai et coll. 2005[47]	Prospective 89 malades	TEP SO-SPECT	Patient*	6.8–8.4 mCi (250–300 MBq) 18F-FDG absorption 60 min	20 mCi Tc-99m HMDP Acquisition des images après 2 h	McNemar
Abe et coll. 2005 [1]	Rétrospective 44 malades	TEP SO	Patient Région/lésions*	2.8–11.8 mCi (101–434 MBq) 18F-FDG. absorption 60 min	20 mCi (740 MBq) Acquisition des images après 4 heures	McNemar
Gallowitsch et coll. 2003 [21]	Rétrospective 62 malades	TEP SO	Lesions*	5.4 mCi (200 MBq) 18F-FDG, absorption 70 min	20 mCi (740 MBq) Tc-99m MDP, Acquisition des images après 180 min	Fisher T test
Uematsu et coll. 2005 [62]	Prospective 15 malades	TEP SO SPECT	Lésions*	5.9–6.5 mCi (220–240MBq) 18F-FDG, absorption 60 min	20 mCi (740 MBq) Tc-99m HMDP, Acquisition des images après 2 à 5 h	McNemar
Yang et coll. 2002 [69]	Prospective 40 malades	TEP SO	Lesions*	10 mCi 18F-FDG Absorption 30–45 min	25 mCi Tc-99m MDP Acquisition des images après 2 à 3 h	

*les analyses statistiques sont calculées soit à partir du nombre de patients ou des métastases osseuses détectées.

L'étude de la qualité des études et l'extraction des données ont été effectuées par deux spécialistes différents et de manière indépendante. Les données ont inclus le taux de détection par patient et par lésion ainsi que l'année de publication, le nom des auteurs, le devis, la taille de l'échantillon, les techniques d'imagerie et leurs caractéristiques techniques, les normes de référence, les méthodes d'interprétation des images. Par souci de rigueur, nous avons entrepris la vérification de toutes ces données à même les articles originaux (six études).

La synthèse des résultats a été effectuée par le calcul des sensibilités et des spécificités regroupées (pool) en utilisant un modèle hiérarchique qui permet, schématiquement, de catégoriser des données en deux groupes distincts sur la base de leurs caractéristiques (ROC : Receiver Operating Characteristics). Dans le cas de la méta-analyse de Shie et collaborateurs les données (sensibilité, spécificité et ROC ont été calculés en utilisant des méta-tests (*logiciels Lau 1997*))

Tableau 3 : Résultats de la méta-analyse de Shie et collaborateurs sur la détection de métastases osseuses du cancer du sein par la TEP et la SO [58]

	TEST	NOMBRE DE CAS	SENSIBILITÉ (%)	SPÉCIFICITÉ	ACCURACY ⁵ Exactitude
Base patients					
Ohta et al	FDG-TEP BS	51	77,7 77,7	97,6 80,9	94,1 80,3
Abe et al	FDG-TEP BS	44	100,0 78,6	96,7 100,0	97,7 93,2
Nakai et al	FDG-TEP BS	89	80,0 78,2	88,2 82,4	83,1 79,8
Total		184			
Base lésions					
Abe et al	FDG-TEP BS	45	84,4 80,0	98,6 98,6	95,2 94,1
Gallowitsch et al ¹⁷	FDG-TEP BS	135	56,5 89,8	88,9 74,1	63,0 86,7
Uematsu et al	FDG-TEP BS	900	17,0 85,0	100,0 99,0	85,0 96,0
Yang et al	FDG-TEP BS	127	95,2 93,3	90,9 9,1	94,5 78,7
Total		1207			

Le calcul de la sensibilité du FDG-TEP basé sur le patient (regroupée sur l'ensemble des études) a donné 81 % () et une spécificité de 93% (tableau 4). Pour la scintigraphie, les valeurs sont de 78 % pour la sensibilité et 79 % pour la spécificité. L'aire sous la courbe (AUC)⁶ d'une courbe ROC⁷ est de 0,95 pour la FDG-TEP et 0,78 pour la SO. Dans le cas d'un calcul basé sur les lésions les valeurs sont de 69% et 98 % pour La TEP-FDG versus 88% et 87% pour la SO. Et la valeur de l'AUC est de 0,94 pour la FDG-TEP et de 0,91 pour la SO. On retrouve tous les résultats des indicateurs regroupés dans le tableau 4.

⁵ Accuracy : qui représente la proportion des résultats du test correspondant à la réalité par rapport au nombre de tests effectués (nombre de vrais positifs + nombre de vrais négatifs)/nombre de tests effectués). Cette notion n'a que très peu d'intérêt en pratique puisque, au contraire de la sensibilité et de la spécificité, elle ne peut être utilisée pour établir la probabilité post-test de maladie chez un patient donné.

⁶ L'aire sous la courbe d'une courbe ROC indique la précision du test : égale à 1 si le test est parfait et peut identifier tous les malades sans faux positifs, à 0,5 si le test est sans valeur, détectant autant de vrais positifs que de faux positifs.

⁷ La courbe Receiver Operating Characteristics est un graphique exprimant la capacité d'un test de faire la distinction entre les personnes saines et les personnes malades.

Tableau 4 : Résultats de la méta-analyse de Shie et collaborateurs sur la détection de métastases osseuses du cancer du sein par la TEP et la SO.

Devis	Nombre de sujets et période d'études	TK	Sensibilité	Spécificité	Résultats statistiques Area Under the Curve (AUC)
Méta- Analyse	257 sujets explorés entre le Janvier 1995 et novembre 2006	TEP	Base patient 81% (95% CI: 70%–89%)	Base patient 93% (95% CI:84%–97%)	Base patient AUC = 0.95
			Base lésion 69% (95% CI:28%–93%)	Base lésion 98% (95% CI:87%–100%),	Base lésion AUC = 0.94
		SO	Base patient 78% (95% CI: 67%–86%)	7 Base patient 79% (95% CI:40%–95%)	Base patient AUC = 0.78
			Base lésion 88% (95% CI:82%–92%)	Base lésion 87% (95% CI: 29%–99%)	Base lésion AUC = 0,91

En règle générale, on considère un test diagnostique utile lorsqu'il permet de passer d'un état décisionnel sous une certaine certitude à un état décisionnel plus vraisemblable : le résultat d'un test doit permettre de confirmer ou d'exclure le diagnostic avec la plus grande certitude possible [37] À partir de ce postulat, deux rapports sont souvent utilisés dans l'évaluation de l'utilité des tests diagnostiques en général et radiologiques en particulier, les rapports de vraisemblance positif et négatif.

Le rapport de vraisemblance positif (RVP) est le rapport entre la probabilité de présenter un test positif quand le malade présente des métastases osseuses et la probabilité de présenter un test positif quand le malade ne présente pas de MO : $RVP = Se / (1 - Sp)$. Il représente la crédibilité d'un résultat positif au test en mesurant, en cas de test positif, combien de fois il y a plus de malades que de non malades dans la population globale (on parle également de cote).

Le rapport de vraisemblance négatif (RVN) est le rapport entre la probabilité de présenter un test négatif quand le malade présente des MO et la probabilité de présenter un test négatif quand le malade ne présente pas de MO : $RVN = (1 - Se) / Sp$. Il représente la crédibilité d'un résultat négatif au test en mesurant combien de fois il y a moins de malades que de non malades en cas de test négatif que dans la population globale

Le rapport de vraisemblance d'un test est compris entre 0 et l'infini. On considère généralement qu'un test est intéressant quand $RVP > 10$ ou quand $RVN < 0,1$. (Tableau annexe 2)

Le calcul de ces rapports, à partir des données regroupées de la méta-analyse de Shie et collaborateurs donne un RVP de plus de 11,5 et un RVN de 0,2 pour la FDG-TEP pour 3,7 et près de 0,3 pour la SO. En comparant les résultats de la FDG-TEP à ceux de la SO on ne peut conclure sur une nette supériorité de l'efficacité de la FDG-TEP. Ceci est due à de nombreux facteurs qui vont de l'homogénéité de la population étudiée à la procédure d'exploration (tableau 3). À la lumière des résultats de la méta-analyse, Shie et collaborateurs concluent sur l'absence de données probantes sur une plus grande efficacité de l'une ou l'autre des technologies d'imagerie dans la détection des métastases osseuses du sein.

V.2. ÉTUDES SUR LA DÉTECTION DES MÉTASTASES OSSEUSES DU CANCER DU POUMON

La recherche bibliographique a recensé 13 études qui répondent aux critères de sélection pour cette analyse mais seules quatre présentaient des données complètes permettant une analyse comparative des deux technologies d'imagerie dans le cadre de la détection des métastases osseuses secondaires d'un cancer du poumon.[2;41;59;60].

Comme dans le cas du cancer du sein, les études qui comparent la TEP-CT à la SO dans la détection des MO du cancer du poumon sont rares. Sur les 13 études retenues et en dehors des quatre études retenues (3 études concernent le TEP-CT et une étude compare un TEP dédié⁸) et une pour une analyse évaluative, seules deux autres comparent des TEP\CT à la SO mais les données rapportées ne permettent leur inclusion dans notre analyse. [29;34]. Même si les résultats de ces deux études qui ont concernés 126 [34] et 95 patients [29] sont en faveur d'une détection précoce des MO et d'une meilleure exactitude diagnostique (Accuracy) (tableaux 7a et 7b). Cependant l'absence d'une méthodologie claire et l'absence de données complètes ne permettent pas leur inclusion dans notre analyse évaluative rigoureuse. Les autres études comparent soit la FDG-TEP soit le NaF-TEP à la SO. Parmi ces dernières, seules quatre permettent une évaluation biostatistique correcte.

Pour les autres études [20;27;28;49;54;55], il s'agit de MO secondaires à des tumeurs malignes diverses et de procédures différentes. Les conclusions des auteurs sont le plus souvent discordantes. Les résultats d'études sont rapportés dans les tableaux 7a et 7b.

⁸ Aflalo-Hazan et collaborateurs comparent un TEP dédié (CPET Philips) à

Tableau 5 : Études comparatives entre des techniques différentes d'imagerie dans la détection de métastases osseuses du cancer du poumon

AUTEURS ANNÉE DE L'ÉTUDE	DEVI S	objectif de l'étude	CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	TECHNOLOGIES UTILISÉES	PROTOCOLES D'ÉTUDE	MODES DE LECTURE DES DONNÉES	OUTILS STATISTIQUES
Aflalo- Hazan et col. 2006 [2]	R	Place de la SO suite à un examen TEP-FDG	Reprise des dossiers de 39 patients diagnostiqués avec un cancer broncho-pulmonaire - 26 hommes - 13 femmes Âge : 62 ± 11 ans En cas de résultats concordants positifs ou négatifs on considère que les technologies apportent une information de niveau identique En cas de résultats discordants entre SO et TEP, un suivi clinique et paraclinique de 5 mois minimum est considéré	TEP TEP (CPET, Philips) Traceur : DG Marqueur: 18F SO Caméra double-tête (Axis, Philips) Traceur : HDP 99m-Tc	TEP Champs étudiés du crâne à mi-cuisse Acquisition des données : Lecture 1 heure après injection de Acquisition des données FDG Contrôle de la glycémie avant chaque injection (Temps d'acquisition des images 6 mn ?) Correction d'atténuation au Césium 137 SO Balayage corps entier Acquisition des données 3 heures après injection de 10 MBq/kg de HDP Autres acquisitions statiques en cas de besoins	Station de lecture Odissey (Philips) Interprétation des données effectuée par 2 observateurs (?) à l'insu du dossier clinique et paraclinique. Lecture des SO 3 semaines après TEP Pour la TEP, Seule l'atteinte osseuse a été recherchée. En cas de discordance, on a fait appel à un troisième observateur. Critère de positivité : hyperfixation extra- articulaire Critère de négativité : Fixations modérées au niveau articulaire interprétées comme dégénératives	

Tableau 5 (suite): Études comparatives entre des techniques différentes d'imagerie dans la détection de métastases osseuses du cancer du poumon

AUTEURS ANNÉE DE L'ÉTUDE	DEVI S	objectif de l'étude	CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	TECHNOLOGIES UTILISÉES	PROTOCOLES D'ÉTUDE	MODES DE LECTURE DES DONNÉES	OUTILS STATISTIQUES
<p>Takenaka et col 2009 [60]</p>	<p>P</p>	<p>Comparaison des 3 principales techniques d'imagerie dans la détection des métastases osseuses</p>	<p>137 patients consécutifs atteints de cancer du poumon à NSCL 83 H/54 F Âge moyen 72 ans Examens : IRM avec et sans DWI; TEP-FDG/CT et SO dans les 3 semaines ayant le diagnostic et avant tout traitement suivi de 12 mois après traitement 13,2 ± 3,9 mois (13-22)</p> <p>Exclusion de 22 patients pour insuffisance ou absence de suivi.</p> <p>115 patients (66H/49F) 72 ans (45-83)</p> <p>Diagnostic final : histologie 87 adénocarcinomes 20 carcinomes à cellules squameuses 8 carcinomes à grandes cellules</p> <p>Métastases osseuse (+) imagerie Histologie Suivi (Augmentation des volumes des lésions (-) examens négatifs et pas de modifications lors du suivi le diagnostic final est posé après consensus auprès de radiologues; radio-oncologues; histopathologistes; oncologues</p>	<p>IRM à 2 aimants 1,5T superconducteur Gyrosan Intera ou Achieva de Phillips À table mobile Champs de vision (FOV) longitudinal 2000 mm; transverse 530 mm.</p> <p>TEP-FDG/CT Discovery ST GE healthcare</p> <p>Les axes de MDCT et TEP alignés facilitant le passage du MDCT au TEP</p> <p>CT : 140kV avec automate Rotation du tube toutes les 0.6 sec Décteur du collimateur : 16 X 1,25 mm Beam pitch de 1.675 Largeur de section : 43,75 mm Point de reconstruction à 3,27 mm</p> <p>SO Par SPECT ; ECAM (Siemens Medical Solution) Double détecteurs à</p>	<p>IRM Balayage du corps entier obtenu sur des plant frontal et sagittal à l'aide (tunnel et table mobile) Procédures en 4 étapes.(voir détails) Les plans frontal et sagittal du corps entier sont effectués à partir de 7 positions contigües avec 32 -56 coupes consécutives de 8 mm (pour chacune des positions). Une injection de 0,1 mmoL/Kg (dose standard) de produit de contraste (gadoteridol,Gd-HP-DO3A ou de ProHance) est administrée pour augmenter l'effet de contraste lors du balayage corps entier. Acquisition des images dans les 90 mn suivant l'injection (60 à 90 mn)</p> <p>TEP-CT Acquisition des images (crâne à mi-cuisse) 60 mn après injection de 3,3 MBq/kg de FDG chez des patients à jeun depuis au moins 6 heures Durée de l'acquisition 2 mn par position Drée totale 60 mn</p> <p>SO</p>	<p>IRM Station de lecture et logiciel Vision Forum de Phillips</p> <p>TEP/CT Pour fusionnés les images avec TEP les données de CT sont redimensionnés pour de 512X512 à 128 X128. Utilisation algorithmme (OSEM) et Fusion Viewer (Nihon Medi-Physics)</p> <p>SO Les images SPECT ont été obtenus après un ajustement (m f 1,25 à une matrice de 64X64 à 6 degrés d'intervalles.</p> <p>Analyse des images :</p> <p>Utilisation du système de digitalisation des images ShadeQuest (Yokogawa Electric</p> <p>Lecture à l'insu (ne connaissant pas les résultats de PET/CT et Rx standard) de 4 radiologues et 2 médecins nucléistes non impliqués dans le diagnostic final</p> <p>Pour déterminer</p>	<p>Coefficient d'accord Kappa -agrément inter-observateur -faible < 0,21 -moyen 0,21-0,40 -modéré 0,41-0,60 -significatif 0,61-0,80 -parfait > 0,81</p> <p>-Analyse de variance du temps de lecture par test de Fisher -Utilisation du ROC -Test de Mc Nemar pour étude de la sensibilité, spécificité et de l'efficacité diagnostique - p significatif si p<0.05</p>

			et chirurgiens ayant plus de 11 ans d'expérience (11-28 ans).	collimateurs parallèles à basse énergie.	Acquisition des images plans du corps entier 2 heures après injection de 555 MBq (15mCi) de MDP Tc99m Tous les patients ont eu une SPECT du corps entier 30 mn après une image plan. Durée par acquisition 30 sec pour un total de 20 mn.	<p>l'efficacité de IRM (corps entier) avec ou sans DWI à détecter des MO, une lecture prospective et indépendante est effectuée à par 2 radiologues (7 et 14 ans d'expérience) sans être informés des résultats de la TEP/CT et de la SO</p> <p>DWI 2 séquences IRM sans DWI 8 séquences IRM avec DWI 10 séquences</p> <p>MO (+) 5 niveaux d'évaluation Niveau 1 absence Niveau 2 probablement absence Niveau 3 indéterminé Niveau 4 probablement présence Niveau 5 présence Si un des sites est évalué comme étant un niveau 3,4 et 5 par une des 5 méthodes, ces sites sont évalués par les autres techniques</p> <p>Pour comparer l'efficacité des différentes modalités technologiques dans la détection de métastases osseuses</p> <p>- toutes les études TEP/CT ont été interprétées de manière prospective et indépendante par 2 médecins nucléistes (5 et 8 ans d'expérience) non informés des résultats d'IRM et de SO.</p>	
--	--	--	---	--	---	--	--

						<p>- toutes les études SO obtenues par SPECT ont été interprétées de manière prospective et indépendante par 2 radiologues (7 et 17 ans d'expérience) non informés des résultats d'IRM et TEP/CT</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

Tableau 5 (suite): Études comparatives entre des techniques différentes d'imagerie dans la détection de métastases osseuses du cancer du poumon

AUTEURS ANNÉE DE L'ÉTUDE	DEVIS	objectif de l'étude	CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	TECHNOLOGIES UTILISÉES	PROTOCOLES D'ÉTUDE	MODES DE LECTURE DES DONNÉES	OUTILS STATISTIQUES
Min J-W et col. 2009 [41]	R	Comparaison de l'efficacité des FDG- TEP /CT, MDP- SO, et phosphatases alcalines sériques dans la détection de métastases osseuses	-Analyse des dossiers électroniques des patients diagnostiqués porteurs de cancer pulmonaire confirmé par histologie ayant subi une TEP/CT une SO et une mesure des phosphatases alcalines dans les 5 jours suivant la TEP) avant tout traitement. -Période 01-2004 à 12-2005. -avec suivi d'au moins 6 mois (333 jours en moyenne)	TEP/CT : Philips Gemini Paramètres CT initiaux : 50 mAS 120 kV Section : 5 mm Temps par rotation 0.75 sec Scintigraphie osseuse Gamma caméra E. Cam, Siemens Phosphatases Alcalines sériques : Autoanalyser 747, Hitachi-Roche Valeurs de référence utilisées 30-115 UI/J (si > présence de MO)	TEP/CT Images obtenus 1 heure après injection de 0,14 mCi/kg de FDG Champs couverts : Crâne à mi-cuisse 7-9 positions avec des coupes de 2,5 mm SO Images obtenues 3 heures après injection de 35-40 mCi de MDP Tc99m	Les données CT sont redimensionnés de la matrice 512X 512 à une matrice TEP compatible 144X144 Lecture et interprétation des résultats par 2 médecins nucléistes expérimentés. Diagnostics positifs confirmés selon les critères suivants : 1- Progression des lésions lors du suivi (TEP/CT ou SO); 2- confirmation de MO par rx standard, Tep/Ct ou SO; 3- résultats positifs à la TEP/CT et à la SO avec présence de signes cliniques; 4- Confirmation histologique. Diagnostics négatifs. On a considéré une absence de MO si les patients présentent un tableau clinique inflammatoire, traumatique ou des arthropathies même en présence d'image suggestive. Résultats discordants : Dans ces cas on prend en considération les données de la de l'examen clinique, les radiographies standards, le CT et l'IRM. Dans le cas d'un examen positif pour la TEP ou la SO, une étude du suivi (6 mois ou plus après TEP/initial,; à l'exception pour les personnes décédées) est effectuée. En l'absence de signes évidents de MO, on a considéré une absence de MO.	Il a été procédé au calcul des valeurs de spécificité, de sensibilité, de valeur prédictive positive , de valeur prédictive négative et d'accord. La valeur ê (agrément entre les variables) a été calculée. < 0,30 faible 0,31 à 0,60 bon 0,61 à 1,00 excellent La différence significative a été calculée à partir du test de McNemar. Les concentrations de Ph. Alc. sériques (avec et sans MO) ont été comparées en utilisant t test SPSS (V 12.0) et STATA ont été utilisés pour l'analyse statistique.

Tableau 5 (suite): Études comparatives entre des techniques différentes d'imagerie dans la détection de métastases osseuses du cancer du poumon

AUTEURS ANNÉE DE L'ÉTUDE	DEVIS	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	TECHNOLOGIES UTILISÉES	PROTOCOLES D'ÉTUDE	MODES DE LECTURE DES DONNÉES	OUTILS STATISTIQUES
Song JW 2009 [59]	R	Comparaison de l'efficacité de la FDG-TEP/CT et de la DPD SO dans la détection des MO	1000 patients atteints de cancer pulmonaire (NSCL) diagnostiqués entre 04-2004 à 05-2007 735 hommes 265 femmes Âge moyen 65 ans (18 – 89 ans) 12 sujets ont été exclus de l'étude pour résultats discordants ou le suivi n'a pas été possible	TEP/CT Biograph Sensation 16 , Siemens/ discovery STE 8 GE Med Syst TEP : Anneau complet CT 16 ou 8 lames hélicoïdales Paramètres CT 110 mAs 120kV SO Bodyscan Siemens; ECAM (Siemens) Infinia (GE, Med Syst)	TEP/CT Sujets à jeun depuis 6 heures au moins avec une glycémie maintenue à plus de 120mg/dl Les patients ont reçu 40 mg de furosémide (élimination rénale) et 135 mg de dupastalin (motricité intestinale) Acquisitions des images 60 mn après injection de traceur FDG de 550 MBq (perfusion de sérum glucosé) CT : Lame de 1 mm pour couvrir l'ensemble de l'aire située de la base du crâne au haut de la cuisse et de permettre l'atténuation de la correction et la fusion des images suivi par une TEP cau-cranial (3D) 6 -7 positions de 2 à 3 mm Acquisition des images 4 à 6 heures après injection de 1100 MBq DPD-Tc ^{99m}	Images interprétées par un MN expérimenté. SO Les données sur l'intensité, la localisation, la configuration et les rapports anatomiques avec les résultats radiographiques standards et CT sont utilisées pour exclure les une absorption non spécifique ou des tumeurs bénignes. Le délai entre les examens SO et TEP/CT et de 2 jours (0-21) Confirmation de métastases osseuses : si au moins 1 des critères ci-dessous est rencontré; 1-biopsie positive 2- confirmation radiologique par une autre technique d'imagerie (CT, IRM) 3-multiples lésions osseuses détectées par technique d'imagerie nucléaire (SO ou TEP/CT)à l'exception des absorption non-spécifique ou de causes bénignes. 4- progression des lésions lors d'un examen d'imagerie nucléaire effectué lors du suivi (tous les 3 mois) Absence de métastases osseuses : 1-si biopsie osseuse est négative 2-confirmée par une autre technique d'imagerie 3-si la lésion suspecte reste inchangée tout le long du suivi (au minimum 6 mois); Les patients avec une TEP/CT négative ou un SO négative sans signes cliniques sont aussi considérés comme dépourvus de métastases osseuses	Toutes les données sont analysés avec SPSS 12.0 Chi carré et test de Fisher pour la comparaison des variables catégorielles; Mann-Whitney U-test comparaison des variables continues Calcul de la sensibilité, spécificité, de l'efficacité diagnostique (avec utilisation du test de McNemar pour la comparaison des 2 techniques et de \hat{e} pour évaluer l'accord) et des VPP et VPN La signification statistique est donnée pour une valeur de $p < 0.05$

Tableau 5 (suite): Études comparatives entre des techniques différentes d'imagerie dans la détection de métastases osseuses du cancer du poumon

AUTEURS ANNÉE DE L'ÉTUDE	DEVI S	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	TECHNOLOGIES UTILISÉES	PROTOCOLES D'ÉTUDE	MODES DE LECTURE DES DONNÉES	OUTILS STATISTIQUES
Hetzel et col. 2003 [27]	P	Évaluation des techniques tomographiques (TEP et SO/SPECT) dans la détection des métastases osseuses.	103 sujets nouvellement diagnostiqués (par bronchoscopie ou par ou biopsie) de cancer du poumon. 72 hommes 31 femmes Âge moyen 62 ans (38-81) Exclusions Moins de 18 ans Cancer extra pulmonaire Grossesse en cours 2 patients avec examen positifs à l'IRM n'ont pu être confirmés car ils étaient négatifs à la SO, au SPECT et à la TEP et pas de suivi à 1 an.	SO Gamma camera ECAM FWHM 8,3 Bodyscan FWHM 4,9 Champs de vision : 40 cm Collimateur à basse énergie (LEHR) : Traceur MPD-Tc ^{99m} SPECT Caméra double tête ECAM 128X128 Cut-off level 0.5 TEP/CT Siemens ECAT EXACT HR+ Nafluoride FWHM 5.0 Champs de vision 15,5 cm IRM vision de Siemens <i>T1-weighted spin echo sequence</i> : (Body Array; Siemens; Temps de répétition 532 ms, echo time 15 ms, coupe 5 mm, Gap 0.5 mm) <i>a fat-suppressed T2-weighted sequence</i> (Turbo Inversion Recovery TIRM; Siemens; Temps de répétition 5000 ms, echo time 60 ms, temps d'inversion 140 ms, flip angle 180°, coupe 5 mm, gap 0.1 mm)	SO Acquisition des images 3 heures après injection de 740-1000 MBq de MPD-Tc ^{99m} Durée totale de l'acquisition 25 à 35 mn SO plan 120 à 150 mn SO/SPECT TEP/CT Crâne à mi-cuisse Coupe frontale, transverse et sagittale. Acquisition des images 75 à 180 mn (3h) après injection de Fluoride de sodium 6-7 positions (12 minutes par position) IRM Vertèbres cervicales au sacrum 2 images plan pour chaque région Pour les images suspectes de MO , un 2 passage est effectué après injection de 0,2 mmol de Gadolinium , (Magnevist Schering)	Par 2 médecins nucléistes expérimentés (à l'insu) Interprétations selon les critères reconnus Disponibilité des résultats de référence pour les lecteurs d'IRM Diagnostic négatif Si SO, SPECT, TEP et IRM négatif	Receiver Operating Characteristics (ROC) p<0.05

Tableau 6a : Résultats des études comparatives sur la détection de métastases osseuses du cancer du poumon

AUTEURS ANNÉE DE L'ÉTUDE	DEVIS	Ssujet s	malades avec MO	Malades sans MO		tests positifs	tests négatifs	sensibilité	spécificité	Efficacité diagnostique Accuracy	VPP	vpn	résultats statistique s
Aflalo-Hazan et coll. 2006 [2]	R	30	12	27	SO	17	22	12/12	22/27		12/ 17	22/ 22	
					TEP	17	22	12/12	22/27				
Min et col. 2009 [41]	P	182	30	152	SO	113	69	93,3	44,1	52,2	24, 7	97, 1	Entre la SO et la TEP, il y une différence significativ e (p=1.000) pour la sensibilité; P est inférieur à 0.001
					TEP	37	145	93,3	94,1	93,95	75, 7	98, 6	
					P.Alc	17	165	26,7	94,1	83,0	47, 1	86, 7	
					P.Alc + SO+	12	170	26,7	97,3	85,7	66, 7	87, 1	
Song et coll. 2009 [59]	R	1000	105	895	SO	108	892	78,1	97,4	95,1	75, 9	97, 4	
					TEP	110	890	94,3	98,8	98,3	90	99, 3	
Hetzel et coll. 2003 [27]	P	103	33	70	SO	17 ±13*	73						
					SO/ SPECT	20±10*	73						
					18F-Na TEP	30±3*	2						
					18F- FDG TEP 41 patients	8/10F- Na							

Tableau 6b : Résultats des études comparatives sur la détection de métastases osseuses du cancer du poumon

Auteurs année	Devis	nombre de sujets	malades avec MO	Malades sans MO	TK	tests positifs	tests négatifs	SE	SP	Efficacité diagnostique	VPP	VPN	Résultats statistiques
Takenaka et col 2009 [60]	R	115	25 1025 lésions	90	Corps entier sans DWI	124	901	95,5 87.5–99.1 (64/67)	93,7 92.0–95.2 (898/958)	93,9 92.2–95.4 (962/1025)	51,6 42.5–60.7 (64/124)	99,7 99.0–99.9 (898/901)	Différence significative
					IRM	84	941	73.1* 61.0–83.2 (49/67)	96.4* 95.0–97.4 (923/958)	94.8* 93.3–96.1 (972/1025)	58.3 47.1–69.0 (49/84)	98.1 97.0–98.9 (923/941)	
					IRM + DWI	101	1924	95.5** 87.5–99.1 (64/67)	96.1* 94.7–97.3 (921/958)	96.1*, ** 94.7–97.3 (985/1025)	63.4 53.2–72.8 (64/101)	99.7 99.1–99.9 (921/924)	
					SO	112	913	95.5** 87.5–99.1 (64/67)**	95.0*, **, ** * 93.4–96.3 (910/958)	95.0*, *** 93.4–96.3 (974/1025)	57.1 47.4–66.5 (64/112)	99.7 99.0–99.9 (910/913)	
					TEP/CT	109	916	97.0** 89.6–99.6 (65/67)	95.4*, **, ** * 93.9–96.7 (914/958)	95.5*, **, *** 94.1–96.7 (979/1025)	59.6 49.8–69.0 (65/109)	99.8 99.2–100.0 (914/916)	
					Corps entier sans DWI)	43	72	96,0 79,7-99,9 24\25	78,9 69,0-86,8 71\9	82,6 74,5-89,0 95\115	55,8 39,9-70,9 24\43	98,6 92,5-100 71\72	
					IRM	25	90	64.0* 42.5–82.0 (16/25)	90.0* 81.9–95.3 (81/90)	84.3 76.4–90.4 (97/115)	64.0 42.5–82.0 (16/25)	90.0 81.9–95.3 (81/90)	
					IRM + DWI	33	82	96.0 ** 79.7– 99.9 (24/25)	90.0* 81.9– 95.3 (81/90)	91.3*, ** 84.6–95.8 (105/115)	72.7 54.5–86.7 (24/33)	98.8 93.4–99.9 (81/82)	
					SO	39	76	96.0 ** 79.7– 99.9 (24/25)	83.3**, *** 74.0–90.4 (75/90)	86.1*** 78.4–91,8 (75/76)	61.5 44.6–76.6. (24/39)	98.7 92.9–100.0 (75/76)	
					TEP/CT	37	78	96.0** 79.7– 99.9 (24/25)	85.6* 76.6–92.1 (77/90)	87.8* 80.5–93.2 (101/115)	64.9 47.5–79.8 (24/37)	98.7 93.1–100.0 (77/78)	

Tableau 7a : Résultats des études comparatives sur la détection de métastases osseuses du cancer du poumon

Auteurs	Dev is	Suj ets	Malades avec MO	Malade s sans MO	Technologie	Tests positifs	Tests négatif s	Sensibilit é	Spécificit é	Efficacité diagnostique (accuracy)	Autres résultats	Résultats statistiques
Özülker et coll. 2010	R	70	70 patients 721 lésions Le diagnostic final est confirmé par l'histologie et/ou d'autres techniques d'imagerie (CT, IRM) et suivi clinique		SO	60/70 Incluant les 2 cancers primitifs du poumon 506/721		85,7				
					FDG-TEP/CT	68/70 Incluant les 2 cancers primitifs du poumon (9/14 lésions 666/721	1 FN	97,1				
Krüger et coll. 2009	R	126	34 (Score 1-2)	92 (score 4-5)	FDG-TEP/CT	126 examens						
					SO	58 examens 11/16 résultats positifs concordants avec TEP/CT 3 faux négatifs 2 indéterminés score 3						
					NaF-TEP	68 examens 13/18 résultats positifs concordants avec TEP /CT 1 faux négatifs 4 résultats positifs alors qu'ils ont diagnostiqués négatif TEP						
Hur et coll. 2007	R	76	47 -poumon 24 - sein 14 - prostate 6 -thyroïde 1 -estomac 1	29 Poumon14 sein 13 prostate 1 thyroïde 1	SO	42		89	41	71	Pas de différence significative p>0.05 Analyse semi-quantitative avec une VMS (2.5) il y a une ↑de la spécificité et de l'efficacité diagnostique à 83% la différence est significative avec respectivement à p =0.006 et p= 0.035	
					FDG-TEP	40		85	52	72		
					SO	4/6	2/6					- 2 FN - 1 FN lors de la connaissance des données cliniques
					NaF-TEP	15/15 96 lésions						
					SO-SPECT	10/12	2 ou nd					
					NaF-TEP	12/12						

Tableau 7b : Résultats des études comparatives sur la détection de métastases osseuses du cancer du poumon

Auteurs	Devis	Sujets	Malades avec MO	Malades sans MO	Technologies	Tests positifs	Tests négatifs	RÉSULTATS
Fujimoto et col. 2006	R	95 Cancers divers	6 patients avec cancer du poumon sur un ensemble de 14 patients Confirmation histologique et/ou d'autres techniques d'imageries (CT, IRM) et suivi clinique		SO	4/6	2/6	- 2 FN - avec les données cliniques 1 FN
					FDG-TEP	4/6	2/6	
Shimester et col. 1999	R	44 (poumon, prostate, thyroïde)	15 Confirmation histologique et/ou d'autres techniques d'imageries (CT, IRM) et suivi clinique		SO	13/15 46 lésions		
					NaF-TEP	15/15 96 lésions		
Shimester et col 2001	R	53 (poumon)	12 Confirmation histologique et/ou d'autres techniques d'imageries (CT, IRM) et suivi clinique		SO	5/12 29 lésions		
					SO-SPECT	10/12	2 ou indéterminés	
					NaF-TEP	12/12		
Iknur et col 2009	R	95 (poumon)	19		SO			20 FN avec SO La scintigraphie au Tc-99m MDP semble moins sensible à une infiltration néoplasique précoce de la moelle osseuse. L'évaluation du métabolisme glucidique par la FDG TEP/TDM peut représenter un outil plus efficace dans la détection des métastases osseuses précoces osseuse traditionnelle.
					FDG-TEP/CT			

Pour comparer l'efficacité de la TEP à la SO dans la détection des métastases osseuses secondaires à un cancer du poumon, nous avons entrepris une méta-analyse utilisant quatre des études sélectionnées qui présentaient des données suffisamment exploitables.

La technique de méta-analyse permet de combiner les résultats des études sélectionnées et d'obtenir des mesures globales de sensibilité et de spécificité. Le modèle bayésien a été privilégié pour notre étude car il est plus approprié que le modèle fréquentiste lors de méta-analyses avec un petit nombre d'études et en raison de, ses hypothèses sous-jacentes le modèle de méta-analyse Bayésien

Le modèle inclue des effets aléatoires pour tenir compte de l'hétérogénéité possible entre les études.

Pour notre étude nous avons opté pour la modélisation de la sensibilité et de la spécificité conjointement [66]. Puisque ces deux concepts sont calculés à partir des données communes et sont donc dépendants. Le modèle nous permet d'obtenir des mesures combinées ou sommaires de la sensibilité et de la spécificité et d'évaluer le degré l'homogénéité des études. Les résultats sont obtenus pour chacune des technologies.

Dans cas du calcul de sensibilité, selon le principe bayésien, on pose un *a priori* de ce que devrait être la sensibilité (e.g. en moyenne, 95%, avec une variance de 0.05, la variance mesurant à quel point on est sûr de notre *a priori*). Ensuite, on utilise nos données pour améliorer notre estimé. Si le message des données est très clair, il prendra le dessus sur notre *a priori*, par exemple on finira avec un estimé de 90% avec une variance de 0.04. Nous avons opté pour des distributions *a priori* de nature vague dans le but d'extraire le contenu des données le plus fidèlement possible.

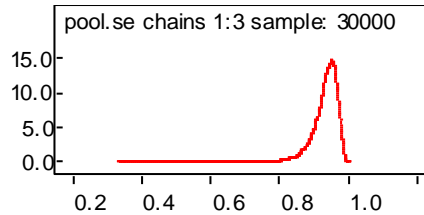
Les résultats d'analyses bayésiennes sont représentés par les distributions de ce que le paramètre devrait être selon notre *a priori* et selon les données. Plus l'*a priori* est vague, moindre est l'influence sur résultat. Dans l'analyse de bayes, chaque étude additionnelle est considérée comme une nouvelle possibilité d'améliorer notre estimé de la sensibilité. Il n'y a pas de minimum. Cependant, lorsqu'on a peu de données, ou des données contradictoires, on obtient une distribution très vague (e.g. une sensibilité avec des intervalles de crédibilité large).

Résultats pour la TEP : Densités postérieures de sensibilité et de spécificité, ainsi que leurs statistiques :

Sensibilité

Médiane (intervalle de crédibilité de 95%): 0.94 (0.83; 0.98)

Moyenne (é-t) : 0.93 (0.039)

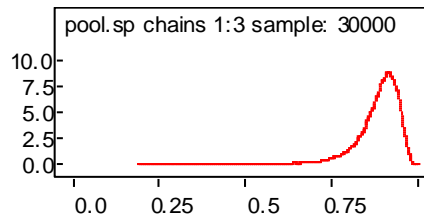


Graphe 1a

Spécificité

Médiane (intervalle de crédibilité de 95%): 0.90 (0.69 ; 0.96)

Moyenne (é-t) : 0.88 (0.071)



Graphe 1b

Le modèle nous donne aussi les données sur le poids de chaque étude :

Chaque étude à *a priori* un poids de 1. Ces poids ne sont pas une pondération de la participation de l'étude à la sensibilité et à la spécificité combinée mais plutôt une indication sur son hétérogénéité. Si un poids est plus petit que 0.7, on conclut que cette étude est différente des autres. Dans ce cas de figure, une analyse de l'étude est nécessaire pour distinguer en quoi elle diffère : la population étudiée, le design, etc. Les poids donnés à chaque étude sont les suivants : tableau 8

Tableau 8 : TEP : Caractéristiques des études sélectionnées

node	moyenne	sd	2.5%	median	97,5%
w[1]	0.9941	0.6654	0.1127	0.8495	2.601
w[2]	1.032	0.658	0.1373	0.8973	2.618
w[3]	0.473	0.4431	0.0385	0.3338	1.718
w[4]	1.063	0.672	0.1408	0.9255	2.652

Tableau 9 : TEP : Spécificité et sensibilité des études sélectionnées

node	moyenne	Spécificité	Sensibilité
w[1]	Étude de Alfalo-Hazan et al.	1.00	0,81
w[2]	Étude de Min et al.	0,94	0,93
w[3]	Étude de Song et al.	0,94	0,98
w[4]	Étude de Takanaka	0,96	0,85

Interprétation des résultats : Dans le cas de la TEP, l'étude d'Alfalo-Hazan et col., de Min et col. et de Takanaka, les résultats sont homogènes.(graphes 1a et 1b et tableau 9)

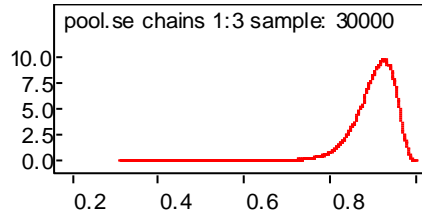
Résultats pour la SO : les densités postérieures de sensibilité et spécificité, ainsi que leurs statistiques :

Le modèle nous donne aussi les données suivantes

Sensibilité

Médiane (intervalle de crédibilité de 95%): 0.91 (0.78;0.97)

Moyenne (é-t) : 0.90 (0.05)

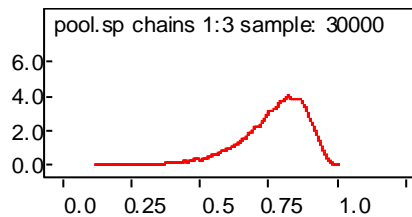


Graphe 2a

Spécificité

Médiane (intervalle de crédibilité de 95%): 0.79 (0.48; 0.94)

Moyenne (é-t) : 0.77 (0.12)



Graphe 2b

Le modèle nous donne aussi les données suivantes

Tableau 10 : SO : Caractéristiques des études sélectionnées

node	moyenne	sd	2.5%	median	97,5%
w[1]	1.025	0.6766	0.1112	0.8827	2.644
w[2]	0.7323	0.5846	0.06659	0.5684	2.295
w[3]	0.5299	0.4867	0.04338	0.3763	1.903
w[4]	1.057	0.6719	0.1404	0.9237	2.642

Tableau11 : SO : Spécificité et sensibilité des études sélectionnées

node	moyenne	Spécificité	Sensibilité
w[1]	Étude de Alfalo-Hazan et al.	1,00	0,81
w[2]	Étude de Min et al.	0,93	0,44
w[3]	Étude de Song et al.	0,78	0,98
w[4]	Étude de Takanaka	0,96	0,83

Interprétation des résultats : Dans le cas de la TEP, l'étude d'Alfalo-Hazan et coll, de Min et col. et de Takanaka sont plus homogènes. (Graphes 2a et 2b; tableaux 10 et 11)

V.2. 1 MÉTA-ANALYSE⁹

Dans chaque modèle, chaque caractéristique peut influencer la sensibilité et la spécificité séparément. La sensibilité et la spécificité dépendent de chacune des caractéristiques par le paramètre alpha pour la sensibilité et beta pour la spécificité.

Pour notre étude, nous avons considéré les informations suivantes :

- Le type de devis : l'étude est-elle rétrospective(R) ou prospective (P)?
- La nature du cancer du poumon : Quel type de cancer est étudié pour chacune des études (cancer à NSCLC, autres tumeurs)?
- l'âge moyen des sujets explorés : Quel est l'âge moyen de l'échantillon utilisé? Dans ce cas une modélisation de la différence de l'âge moyen pour chaque étude avec la moyenne des âges des quatre études. (Tableau 12)

⁹ Les méta-analyses sont des modèles avec lesquels on tente d'expliquer l'hétérogénéité des résultats, précédemment estimée par les poids, en incluant des caractéristiques des études utilisées. Par exemple, si une étude est hétérogène parce que sa population est largement plus âgée que celles des autres études, en incluant l'âge dans le modèle, on expliquera l'hétérogénéité et on 'corrige' la sensibilité la spécificité globale estimées par le modèle.

Tableau 12 : Caractéristiques des études sélectionnées

	R/P	Type	Âge	Différence
Alfalo-Hazan et al.	R	+	61.8	-3.4
Min et al.	R	NSCLC	65	-0.2
Song et al.	R	+	62	-3.2
Takanaka et al.	P	NSCLC	72	6.8

Dans le modèle, la dépendance de la spécificité et la sensibilité sur ces paramètres est modélisée par les variables alpha et beta. Ces deux variables peuvent être considérées es beta comme des coefficients de régression : S'il n'y a pas d'association entre, par exemple, le Type de Cancer et la sensibilité alors le alpha correspondant à Type de Cancer et devrait, en moyenne, être zéro. Par conséquent, si on obtient un coefficient comme le notre:

Dans le cas de la TEP comme dans celui de la SO, l'inclusion de ces variables ne semble pas expliquer l'hétérogénéité. En effet, ces variables ne semblent pas associées avec la spécificité ou la sensibilité globale, comme le démontre leurs intervalles de crédibilité qui incluent tous zéro¹⁰. (Tableaux 13 et 14)

¹⁰ Dans notre cas, alpha 4 (TEP) est de 0.5784 mais son intervalle de crédibilité, défini comme l'intervalle pour lequel il y a une probabilité de 95% que le paramètre alpha tombe' va de -1.12 à 2.65. Cet intervalle est large (donc imprécis) et il inclue zéro, ce qui veut dire qu'on ne peut pas conclure que l'effet du facteur *Type de Cancer* sur la sensibilité est positif ou négatif. Par conséquent, on ne peut exclure la forte probabilité qu'il n'y a pas d'effet détectable de ce facteur sur sensibilité. Si le paramètre alpha avait été le même mais que l'intervalle de confiance avait été 0.1 à 0.8, alors la probabilité que alpha soit entre 0.1 et 0.8 (donc effet positif!) aurait été 95% et alors là, on aurait affirmé qu'il y a un effet de ce facteur sur la sensibilité

Tableau 13 : Résultats pour la TEP

		node	moyenne	sd	2.5%	médiane	97,5%
Sensibilité	intercept	alpha [1]	1.131	1.101	0.6791	0.9918	3.641
	R\p	alpha [2]	0.2494	0.8363	-1.323	0.215	1,968
	Age	alpha [3]	-0.1979	0.4823	-1.214	-0.188	0.7158
	Type de cancer	alpha [4]	0.5784	0.9264	-1.12	0.5176	2.652
Spécificité	intercept	beta [1]	0.3065	0.6735	-1.005	0.3008	1.641
	R/P	beta [2]	0.2449	0.7305	-1.169	0.2312	1,711
	Age	beta [3]	0.06641	0.2207	-0.4061	0.07182	0.4788
	Type de cancer	beta [4]	-0.1966	0.7299	-1.688	-0.1931	1.228

Tableau 14: Résultats pour la SO

		node	moyenne	sd	2.5%	médiane	97,5%
sensibilité	intercept	alpha[1]	1.313	0.9724	-0.4607	1.255	3.218
	R\p	alpha[2]	0.2982	0.8438	-1.32	0.2827	2.059
	Age	alpha[3]	-0.04184	0.3608	-0.8936	-0.01508	0.6232
	Type de cancer	alpha[4]	0.7743	0.8573	-0.7828	0.7264	2.565
Spécificité	intercept	beta[1]	0.3382	0.6783	-0.9557	0.3295	1.672
	R\p	beta[2]	0.2774	0.7508	-1.182	0.2667	1.803
	Age	beta[3]	-0.1307	0.2963	-0.7775	-0.109	0.4065
	Type de cancer	beta[4]	-0.235	0.7545	-1.767	-0.2242	1.193

Les résultats ne sont pas surprenant vu le petit nombre d'études utilisées (4). Par conséquent, l'hétérogénéité des résultats reste inexpliquée, et ne

sera probablement expliquée que lorsque d'autres études seront disponibles. (Tableaux 13 et 14)

V.2.2. DISCUSSION SUR LES RÉSULTATS OBTENUS

TEP :

Dans les quatre études, la sensibilité estimée variait de 0.94 à 100. Si on calcule une moyenne pondérée en utilisant la taille de l'échantillon de chaque étude on obtient 0.94 (É-t 0.0001) pour la sensibilité et de 0.957 (0.002) pour la spécificité. Ces résultats sont évidemment très près de ceux de l'étude de Song et al qui possède la plus grande taille d'échantillon [59].

Avec une méthode bayésienne, on obtient une sensibilité médiane (intervalle de crédibilité de 95%) de 0.94 (0.83; 0.98) et une spécificité médiane (intervalle de crédibilité de 95%) de 0.90 (0.69 ; 0.96)

SO :

Dans les quatre études, la sensibilité estimée allait de 0.94 à 100. Si on calcule une moyenne pondérée en utilisant la taille de l'échantillon de chaque étude on obtient 0.82 (0.005) pour la sensibilité et 0.88 (0.033) pour la spécificité. Lorsque l'on utilise une méthode bayésienne, on obtient une sensibilité médiane (intervalle de crédibilité de 95%) de 0.91 (0.78;0.97) et une spécificité médiane (intervalle de crédibilité de 95%) de 0.79 (0.48; 0.94). (Tableau 15)

Tableau 15 : Résultats de l'analyse

	Sensibilité	Spécificité	Rapport de vraisemblance positif ¹¹	Rapport de vraisemblance négatif
TEP	0.94 (0.83 - 0.98)	0.90 (0.69 - 0.96)	9.4	0.06
SO	0.91 (0.78 - 0.97)	0.79 (0.48 - 0.94)	4.3	0.07

Comme nous l'avons souligné le résultat diagnostique d'un examen positif sera d'autant meilleur que RVP est élevé et que le RVN est proche de zéro (Annexe 1 : tableau 1). De plus, l'utilisation du nomogramme de Bayes (Annexe 2 : figure a) permet, à partir de la prévalence d'une

¹¹ Le rapport de vraisemblance d'un test est compris entre 0 et l'infini. On considère généralement qu'un test est intéressant quand RVP>10 ou quand RVN<0,1 (Deeks et Altman, 2004)

pathologie (ou probabilité pré-test) et des rapports de vraisemblance, d'évoluer vers une probabilité différente (probabilité post-test) selon que l'examen est positif ou négatif.

Pour notre cas pour pouvoir choisir entre un TEP et une SO, il faut que cette exploration améliore la probabilité pré-test. En d'autres termes, si la prévalence de la localisation pulmonaire est de 65 % à 75 % dans la population à bas risque (par exemple), il faut que la détection d'une lésion par l'examen finalement choisi soit supérieure à cette probabilité pré-test et qu'il ne s'agisse pas d'un faux positif. L'utilisation du nomogramme de Bayes d'après Fagan¹²] va permettre théoriquement l'évaluation de ces tests diagnostiques.(Annexe 2)

Dans le cas, des métastases osseuses du cancer du poumon et lors de l'intégration des différentes valeurs des rapports de vraisemblance positive 11,5 (TEP) et 3,7 (SO) calculés pour chacun des examens considérés. En traçant les droites sur le graphe, on obtient une probabilité post-test de près de 95 % pour le TEP et de près de 90 % pour la SO (nomogramme annexe 2). En d'autres termes, si l'on détecte une lésion métastatique, la probabilité que cette image corresponde à une métastase osseuse est 95% au TEP et de 90 % avec la scintigraphie osseuse chez ces patients.

Si on compare la TEP à la SO, on peut faire quelques remarques.

Les estimés pour la sensibilité et la spécificité de la TEP sont moins variables que ceux de SO (leurs intervalles de crédibilité sont plus étroits), ce qui suggère que la littérature est plus concluante à leur égard. La sensibilité et spécificité médianes de la TEP sont plus élevées que celles de la SO, bien que leurs intervalles de crédibilité se chevauchent. Ces modèles ne testent pas de manière spécifique si la sensibilité ou la spécificité de la PET sont plus élevées que celles de la SO car que les modèles de la SO et la PET sont estimés indépendamment. Cependant, les données suggèrent que la TEP est plus efficace que la SO. C'est particulièrement vrai pour la spécificité.

La spécificité varie plus que la sensibilité car les mesures de spécificité des 4 études couvraient un plus grand éventail de valeurs. Les rapports de vraisemblance calculés à partir des valeurs (sensibilité et spécificité) abondent dans le même sens. Comme le montrent les valeurs de vraisemblance, l'apport diagnostique de la TEP peut être considéré comme fort mais celui-ci reste pour la SO à un niveau modéré à fort.

¹² Fagan TJ. Nomogram for Bayes Theorem N Eng JMed 1975;293-275

En conclusion de cette analyse,

Les modèles bayésiens permettent d’avoir un aperçu cohérent de la littérature actuelle, mais le petit nombre d’études disponibles et l’absence de données (caractéristiques des études) permettant d’expliquer l’hétérogénéité des résultats en limite la portée.

VI. VOLET ECONOMIQUE

Le coût des examens de TEP dépendent essentiellement de trois facteurs qui sont le nombre d’examens pratiqués, la nature de la tumeur et le coût d’acquisition des produits radiopharmaceutiques¹³. Le tableau 16 donne quelques exemples sur les coûts de cet examen dans les différentes provinces canadiennes et en Europe¹⁴.

Tableau 16 : Exemples de coût d’un examen TEP

	Alberta	Colombie Britannique	Québec	Nouveau-Brunswick	Nouvelle-Écosse	Ontario	Canada	Europe
Nombre d’examens			21,000	600	1500			
Nombre de TEP			12	1	1			
Coût d’entretien et de gestion (\$CA millions)			14	1,335	1,900			
Coût d’un examen TEP \$CA ¹	1250 TEP-CT	2850 TEP	2500 TEP-CT			2358 TEP	1231 à 7869 ²	€ 1200 ³ TEP-CT

¹ Données HTA Technology 2008 <http://www.cadth.ca/index.php/fr/hta/reports-publications/health-technology-update/health-tech-update-issue8/positron>

² Dépend de nombreux facteurs : le nombre de patients, le coût de la dose de FDG ; les honoraires du médecin, du coût en capital de l’infrastructure, les coûts de fonctionnement etc.

Les plus récentes données disponibles comparent les différentes techniques d’imagerie dans le domaine de l’oncologie. La plupart de ces études d’évaluation économique concernent divers types de cancers (poumon, sein thyroïde, etc.), deux études seulement rapportent des résultats sur la détection des métastases osseuses du cancer du poumon [27;64.]. Les comparaisons sont effectuées à partir de la moyenne des ratios coût-efficacité qui est calculée pour chacune des alternatives. L’indicateur le plus souvent utilisé est le rapport coût-efficacité incrémental (RCEI). C’est le rapport entre la différence de coût stratégique

¹³ La demi-vie du FDG18 est de 5 heures après sa production. Pearcey et al. Cancer care 2006 15-6 visible sur le site internet <http://www.canceradvocacy.ca>

¹⁴ ¹ Données HTA Technology 2008 <http://www.cadth.ca/index.php/fr/hta/reports-publications/health-technology-update/health-tech-update-issue8/positron>

d'exploration (entre deux techniques) divisée par la différence d'efficacité (des deux techniques). Il est exprimé en unités monétaires par unité d'efficacité gagnée (par exemple : année de vie gagnée, Qaly, etc.). Ce rapport définit le coût additionnel de la stratégie TEP divisé par ses avantages cliniques supplémentaires.

En 2010, Astrid Langer et collaborateurs ont publié les résultats d'une revue systématique sur l'utilisation de la TEP (TEP hybrides inclus) en oncologie [35]. Cette revue rapporte les données de 14 études d'évaluations économiques (analyses coût-efficacité et coût-utilité) comparatives des différents moyens diagnostics (invasifs et non invasifs) dans le dépistage de cancers et de leur classification. Ces études ont été effectuées dans 9 pays de l'OCDE et Taiwan et intéressent neuf types de cancer. Parmi ces études, celle de van Loon et collaborateurs évalue l'aspect coût-efficacité du PET-CT dans le suivi d'un cancer du poumon de type NPC. À partir des résultats obtenus (calculés par comparaison aux explorations conventionnelles et sur la base d'une perspective à 5 ans), montrent un coût incrémental par QALY gagné de € 264,033 pour le CT, et de € 69,086 pour le PET-CT (ce coût est de 42,265 pour les examens d'exploration effectués sur des patients asymptomatiques). Même si les résultats montrent que la TEP-CT est potentiellement plus coût-efficace que la SO et du CT, il demeure que ces résultats restent plus significatifs sur les patients asymptomatiques. Les auteurs notent que les sources des données et le contrôle de la validité externe et interne de l'étude ne sont pas clairement définis.

Dans l'étude de Hetzel et collaborateurs, les auteurs avaient conclu que la TEP utilisée comme technique de routine dans la détection de métastases osseuses est plus efficace. Toutefois, ils soulignent que cette efficacité reste plus onéreuse en raison de l'ajout de coûts supplémentaires [27]. Tableau 17

Tableau 17: Récapitulatif des indicateurs de coût-efficacité de différentes stratégies diagnostiques [27]

TECHNIQUE D'EXPLORATION	COÛT ¹ MOYEN PAR PATIENT (€)	COÛT MARGINAL PAR PATIENT (€)	EFFICACITÉ	EFFICACITÉ MARGINAL	RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ MOYEN (€)	RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ INCRÉMENTAL (€)
SO	220		87,4		252	
SO+SPECT	331	111	96,1	8,7	345	1 272
FDG-TEP	526	94	98,1	1,9	536	10 016 ²

¹ Défini comme le coût direct des procédures diagnostiques selon la perspective des hôpitaux allemands.

² RCEI FDG-TEP versus BS+SPECT. Le RCEI FDG-TEP versus SO était de 2 861(€)

VI. DISCUSSION GÉNÉRALE

La TEP est généralement considérée comme une technique d'imagerie complémentaire dans les circonstances où l'efficacité de la TEP est bien établie, par exemple dans la classification des stades de cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules, l'évaluation de cancer colorectal récurrent, reclassification d'un lymphome hodgkinien après traitement, le diagnostic de nodules pulmonaires solitaires, le diagnostic des tumeurs occultes de la tête et du cou, la recherche de métastases du cancer du sein et la récurrence d'un cancer de la thyroïde [46].

La TEP-CT constitue une option intéressante dans l'éventail des technologies d'imagerie utilisées dans la détection des métastases osseuses de cancers primitifs du sein et du poumon. Ses avantages tiennent à sa capacité de détecter précocement les lésions anormales du tissu osseux. Il faut cependant souligner que les applications actuelles de ce type d'équipement restent circonscrites à certaines structures de santé cela en raison de son coût, de sa maintenance et de la disponibilité de radiomarqueurs de demi-vie courte ce qui limite l'implantation de la TEP à la proximité d'un cyclotron.

Quant à l'utilisation de la TEP / TEP-CT dans la détection des métastases osseuses secondaires à des cancers du poumon et du sein, nonobstant le coût encore élevé de l'examen, les résultats quoique prometteurs de la TEP restent limités. Des 13 études répondant à nos critères, seules cinq comparaient la TEP-CT à la SO et ne permettaient pas d'affirmer une supériorité significative de la TEP et de la TEP-CT sur la scintigraphie osseuse.

L'évolution constante et rapide des techniques d'imagerie nucléaire (développement des TEP-associés à l'IRM [42] et le recours à de nouvelles stratégies de prise en charge nécessite une veille particulière lors du choix d'un protocole d'exploration et donc des technologies appropriées.

VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'analyse des données disponibles indique que les différentes techniques d'exploration radiologique en médecine nucléaire utilisées actuellement dans la détection des métastases osseuses des cancers du poumon et du sein sont efficaces et sécuritaires. Dans l'ensemble, les stratégies mixtes, qui associent scintigraphie-CT, scintigraphie-IRM et scintigraphie-PET sont les plus efficaces. La supériorité diagnostique de la TEP-CT dans la détection des métastases osseuses de cancers du poumon et du sein n'est pas encore très étudiée et repose, le plus souvent, sur des données comparatives indirectes ou d'extraction de données à partir de résultats plus globaux.

Au vu des résultats sur l'efficacité diagnostique de la TEP-CT et des conclusions de l'analyse Bayésienne (probabilité post-test de près de 95 % pour le TEP et de près de 90 % pour la SO) la DÉTMIS conclut à l'efficacité réelle de cette technologie d'imagerie dans certains domaines d'application.

Dans de nombreux domaines d'application la TEP-CT est actuellement considérée supérieure aux autres techniques comme dans le diagnostic et la classification de certains cancers primitifs. Aussi, lors des décisions d'implantation de nouvelles stratégies diagnostiques, de nombreux éléments contextuels doivent être pris en considération comme l'évolution continue de la TEP et les coûts associés de son utilisation.

- Ce développement rapide rend difficile la projection à long terme de son utilisation dans ce domaine : la TEP-CT doit être considérée comme une technologie en pleine évolution.

- Les coûts associés à cette technologie (coûts d'achat élevé et d'installation) et de fonctionnement du TEP représentent des facteurs limitant (en comparaison à la scintigraphie, le rapport coût-efficacité incrémental peut être jusqu'à huit fois supérieur). En effet même si la TEP-CT offre une spécificité plus élevée, elle est associée à un certain nombre de contraintes; coût, proximité d'un cyclotron (à cause de la demi-vie courte des radiopharmaceutiques). Pour cela, il serait inopportun de changer les stratégies diagnostiques actuellement en cours dans ce domaine.

En conclusion, l'évaluation de la DETMIS plaide en faveur du maintien des stratégies diagnostiques en vigueur dans la détection des métastases osseuses dans les cancers primitifs du poumon et du sein tout en maintenant un suivi étroit de l'évolution de la TEP et en particulier des nouveaux équipements hybrides. En outre, une évaluation économique

des procédures diagnostiques devrait être considérée afin de permettre d'établir un arbre décisionnel permettant la meilleure prise en charge des patients atteints de ces pathologies et la maximisation de l'efficacité de toutes les modalités d'imagerie diagnostique présentement utilisées.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Abe K, Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, Baba S, Hayashi K, Takahashi N, Honda H. Comparison of 18FDG-PET with 99mTc-HMDP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Ann Nucl Med*. 2005 Oct;19(7):573-9.
- 2- Aflalo-Hazan V, Gutman F, Raileanu I, Frétault J, Kerrou K, Grahek D, Montravers F, Talbot JN. [18F-FDG PET and bone scintigraphy to search for bone metastasis of lung cancer] *Rev Pneumol Clin*. 2006 Jun;62(3):164-9. [Article in French].
- 3- Aoki J, Inoue T, Tomiyoshi K, et al. Nuclear imaging of bone tumors: FDG-PET. *Semin Musculoskelet Radiol*. Jun 2001;5(2):183-7. [Medline].
- 4- Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, et al. FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake value in 52 lesions. *Radiology*. 2001;219:774–777.
- 5- Blake et al; Tryciecky et al) Blake GM, Park-Holohan SJ, Cook GJ, Fogelman I. Quantitative studies of bone with the use of 18F-fluoride and 99mTc-methylene diphosphonate. *Semin Nucl Med*. 2001;31:28–49.
- 6- Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J NUCL MED* 2004; 45: 1519-1527
- 7- Buck AK, Herrmann K, Stargardt T, Dechow T, Krause BJ, Schreyögg J. Economic evaluation of PET and PET/CT in oncology: evidence and methodologic approaches. *J Nucl Med Technol*. 2010 Mar;38(1):6-17.
- 8- Chuck A, Jacobs P, Logus JW, St-Hilaire D, Chmielowiec C, McEwan AJ. Marginal cost of operating a positron emission tomography center in a regulatory environment. *Int J Technol Assess Health Care* 2005; 21(4)442-51
- 9- Cook GJ, Fogelman I. Detection of bone metastases in cancer patients by 18F-fluoride and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Q J Nucl Med*. Mar 2001;45(1):47-52.
- 10- Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in the management of bone metastases. *Cancer*. Jun 15 2000;88(12 Suppl):2927-33
- 11- Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in skeletal disease. *Semin Nucl Med*. 2001; 31:50–61. 26; Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*. 2004;231:305–332.
- 12- Delbeke D, Martin WH. Positron emission tomography imaging in oncology. *Radiol Clin North Am*. Sep 2001;39(5):883-917.
- 13- Dickinson F, Liddicoat A, Dhingsa R, Finlay D. Magnetic resonance imaging versus radionuclide scintigraphy for screening in bone metastases. *Clin Radiol*. Aug 2000;55(8):653
- 14- Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Heichel T, et al. The role of quantitative 18F-FDG PET studies for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *J Nucl Med*. 2002;43:510 – 518.
- 15- Ell PJ. Skeletal imaging in metastatic disease. *Curr Opin Radiol*. Dec 1991;3(6):791-6.
- 16- Even-Sapir E, Martin RH, Barnes DC, Pringle CR, Iles SE, Mitchell MJ. Role of SPECT in differentiating malignant from benign lesions in the lower thoracic and lumbar vertebrae. *Radiology*. 1993;187:193-198 23.

- 17- Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, et al. Assessment of malignant skeletal disease with 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2004;45:272–278.
- 18- Fagan TJ. Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med* 1975 ; 293 : 275.
- 19- Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, Coleman RE, Wahl R, Paschold JC, Avril N, Einhorn LH, Suh WW, Samson D, Delbeke D, Gorman M, Shields AF. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med.* 2008 Mar;49(3):480-508. Epub 2008 Feb 20.
- 20- Fujimoto R, Higashi T., Nakamoto, N., , T, Hara, Lyshchik A, Ishizu K., Kawashima H, Kawase S., Fujita T., Saga T and Togashi K. Diagnostic accuracy of bone metastases detection in cancer patients: Comparison between bone scintigraphy and whole-body FDG-PET *Annals of Nuclear Medicine* Vol. 20, No. 6, 399–408, 2006.
- 21- Gallowitsch HJ.; Kresnik E.; Gasser J.; Kumnig G., Iger IO.; Mikosch P.; Lin P. F-18 Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography in the Diagnosis of Tumor Recurrence and Metastases in the Follow-Up of Patients With Breast Carcinoma. A Comparison to Conventional Imaging *Investigative Radiology* • Volume 38, Number 5, May 2003.
- 22- Gates GF. Bone imaging using single-photon emission computed tomography. *West J Med.* 1994 Oct;161(4):410-1. Review. No abstract available.
- 23- Gold RI, Seeger LL, Bassett LW, Steckel RJ. An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease. *Radiol Clin North Am.* Mar 1990;28(2):471-83. Gates GF. SPECT bone scanning of the spine. *Semin Nucl Med.* 1998;28:78 –9.
- 24- Hamaoka, T., Madewell, J.E., Podoloff, D.A., Hortobagyl, G.N., Ueno, N.T., Bone imaging in metastatic breast cancer, *J. Clin. Oncol.* 22 (2004) 2942–2953.
- 25- Hastings S.; Adams E.J. Joint project of the international network of agencies for health technology assessment—Part 1: Survey results on diffusion, assessment, and clinical use of positron emission tomography. *International Journal of Technology Assessment in Health Care,* 22:2 (2006), 143–148.
- 26- Heron, J.F. website :www.oncoprf.net.
- 27- Hetzel M, Arslanemir C, König H, buck A K, Nüssle K, Glatting G, Gabelmann A, Hetzel J, Hombach V and Schirrmeister H. F-18 NAF PET for Detection of Bone Metastases in Lung Cancer: Accuracy, Cost-Effectiveness, and Impact on Patient Management. *Journal of Bone and Mineral Research.* volume 18, number 12, 2003.
- 28- Hur j, Yoon C, Ryu Y H, Yun M J, and Suh J-S. Accuracy of Fluorodeoxyglucose Y Positron Emission. Tomography for Diagnosis of Single Bone Metastasis: Comparison With Bone Scintigraphy. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31: 812-819.
- 29- Iknur Aka, Muammer Cumhur Sivrikobz*, Emre Entoka, Erkan Vardarelic. Discordant findings in patients with nonsmall-cell lung cancer: absolutely normal bone scans versus disseminated bone metastases on positron-emission tomography/computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:792-796
- 30- Jaovisidha S, Subhadrabandhu T, Siri Wongpairat P, Pochanugool L. An integrated approach to the evaluation of osseous tumors. *Orthop Clin North Am.* Jan 1998;29(1):19-39.
- 31- Kagan AR, Bassett LW, Steckel RJ, Gold RH. Radiologic contributions to cancer management. Bone metastases. *AJR Am J Roentgenol.* Aug 1986;147(2):305-12.
- 32- Karnholz R, Sze G. Current imaging in spinal metastatic disease. *Semin Oncol.* 1991;18 :158-169.

- 33- Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med.* 2003; 33:205–218.
- 34- Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, Hasenkamp E, Pauls S, Schumann C, Wibmer T, Merk T, Hombach V, Reske SN. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Nov;36(11):1807-12. Epub 2009 Jun 6.
- 35- Langer Astrid. A systematic review of PET and PET/CT in oncology: A way to personalize cancer treatment in a cost-effective manner? *BMC Health Services Research* 2010 10:283
- 36- Maldonado A, González-Alenda FJ, Alonso M, Sierra JM. PET-CT in clinical oncology. *Clin Transl Oncol.* 2007 Aug;9(8):494-505.
- 37- Mancini j., Gaudart j., Giogi R. Critères d'évaluation des performances et de l'utilité d'un test diagnostique. *Médecine tropicale* 2009 (69); 1 : 78-82.
- 38- Martin WH, Delbeke D, Patton JA, Sandler MP. Detection of malignancies with SPECT versus PET, with 2-[fluorine- 18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology.* Jan 1996;198(1):225-31.
- 39- Merrick MV. Bone scintigraphy--an update. *Clin Radiol.* May 1989;40(3):231-2.
- 40- Metser U, Lerman H, Blank A, Lievshitz G, Bokstein F, Even-Sapir E. Malignant involvement of the spine: assessment by 18F- fluorodeoxyglucose PET/CT. *J Nucl Med.* 2004; 45:279 –284.
- 41- Min JW.; Um, SW.; Yim JJ.; Yoo, C-G.; Han SK. Et al. The Role of Whole-Body FDG PET/CT, Tc 99m MDP Bone Scintigraphy, and Serum Alkaline Phosphatase in Detecting Bone Metastasis in Patients with Newly Diagnosed Lung Cancer. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 275-80
- 42- Morikaw M.; Demura Y.; Ishizaki T.; Ameshima S. et al. The Effectiveness of 18F-FDG PET/CT Combined with STIR MRI for Diagnosing Nodal Involvement in the Thorax. *J Nucl Med* 2009; 50:81–87
- 43- Moon DH, Maddahi J, Silverman DHS. Accuracy of whole-body [fluorine-18]-FDG-PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med.* 1998;39:431– 435.
- 44- Muindi J, Coombes RC, Golding S, et al. The role of computed tomography in the detection of bone metastases in breast cancer patients. *Br J Radiol.* 1983;56:233–236.
- 45- Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Yamada K, Ushijima Y, Taniike K, Suzuki T, Nishimura .Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Nov;32(11):1253-8. Epub 2005 Aug 20.
- 46- NHS. http://www.nhs.uk/Search/Pages/Results.aspx?__JSSniffer=true&q=PET+scan
- 47- Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y, Kubota M, Makuuchi H, Tajima T, Nasu S, Suzuki Y, Yasuda S, Shohtsu A. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with 99Tcm-MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun.* 2001 Aug;22(8):875-9.
- 48- Organisation Mondiale de la Santé. GLOBOCAN 2010: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide en 2008. Accessible sur le site internet :<http://globocan.iarc.fr/>
- 49- Ozülker T, Küçüköz Uzun A, Ozülker F, Özpaçac T. Comparison of (18)F-FDG-PET/CT with (99m)Tc-MDP bone scintigraphy for the detection of bone metastases in cancer patients. *Nucl Med Commun.* 2010 Jun;31(6):597-603.
- 50- Padhani A, Husband J. Bone metastases. In: Husband JES, Reznick RH, eds. *Imaging in Oncology.* Oxford, U.K.: Isis Medical Media Ltd.; 1998:765–787.
- 51- Rybak LD, Rosenthal DI. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. *Q J Nucl Med.* 2001;45:53– 64

- 52- Savelli G, Maffioli L, Maccauro M, De Deckere E, Bombardieri E. Bonescintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *Q J Nucl Med.* 2001; 45:27–37.
- 53- Schiepers C, Nuytes J, Bormans G, et al. Fluoride kinetics of the axial skeleton measured in vivo with fluorine-18-fluoride PET. *J Nucl Med.* 1997; 38:1970–1976.
- 54- Schirrmeister H, Glatting G, Hetzel J, et al. Prospective evaluation of clinical value of planar bone scan, SPECT and 18F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med.* 2001;42:1800 –1804. 32.
- 55- Schirrmeister H, Guhlmann A, Kotzerke J, et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 1999;17:2381–2389.
- 56- Schirrmeister H, et col. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization; planar bone scintigraphy versus 18F-PET. *J. Nucl. Med.* 1999;40: 1623-1629.
- 57- Schneider JA, Divgi CR, Scott AM, et al. Flare on bone scintigraphy following Taxol chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Nucl Med.* 1994;35:1748–1752.
- 58- Shie P, Cardarelli R, Brandon D, Erdman W, Abdulrahim N. Meta-analysis: comparison of F-18 Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Nucl Med.* 2008 Feb;33(2):97-101. Erratum in: *Clin Nucl Med.* 2008 May;33(5):329.
- 59- Song JW, Oh YM, Shim TS, Kim WS, Ryu JS, Choi CM. Efficacy comparison between 18F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in detecting bony metastases of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 65 (2009) 333–338.
- 60- Takenaka Daisuke, Yoshiharu Ohno, Keiko Matsumoto, Nobukazu Aoyama, et col. Detection of Bone Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Comparison of Whole-Body Diffusion-Weighted Imaging (DWI), Whole-Body MR Imaging Without and With DWI, Whole-Body FDGPET/CT, and Bone Scintigraphy. *J. Magn. Reson. Imaging* 2009;30:298–308.
- 61- Tryciecky EW Tryciecky EW, Gottschalk A, Ludema K. Oncologic imaging: interactions of nuclear medicine with CT and MRI using the bone scan as a model. *Semin Nucl Med.* 1997;27:142–151.
- 62- Uematsu T, Yuen S, Yukisawa S, Aramaki T, Morimoto N, Endo M, Furukawa H, Uchida Y, Watanabe J. Comparison of FDG PET and SPECT for detection of bone metastases in breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Apr; 184(4):1266-73.
- 63- Vanel D, Dromain C, Tardivon A. MRI of bone marrow disorders. *Eur Radiol.* 2000;10:224 – 229.
- 64- Van Loon J., Grutters J. PC., Wanders R., Boersma R., et al. *European Journal of Cancer* 2010; 46:110-119.
- 65- Van Tinteren H., Hoekstra OS., Smit EF., et al. Effectiveness of positron emission tomography in the pre-operative assessment of patients with suspected non-small cell lung cancer: the PLUS multi-centre randomized trial. *Lancet* 2002; 359:1388-93.
- 66- Verde Pablo E. : Meta-Analysis of Diagnostic Test Data: a Bivariate Bayesian Modeling Approach. *Statist. Med.* 2010, 00 1–13. (Prepared using simauth.cls [Version: 2009/09/02 v2.00])
- 67- Viney R., Boyer M., King M., et al. Randomized controlled of the role of positron emission tomography in the management of stage I et II non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 2004; 22:2357-62

- 68- Vogler JB 3rd, Murphy WA. Bone marrow imaging. *Radiology*. 1988; 168:679–693.
- 69- Yang SN, Liang JA, Lin FJ, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Comparing whole body (18)F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002 Jun;128(6):325-8. Epub 2002 Apr 19.

ANNEXES

ANNEXE 1: MODÈLE ET DÉTAILS TECHNIQUES

Les modèles utilisés sont basés sur l'article de Pablo E. Verde [66] qui paraîtra sous peu dans *Statistics in Medicine : Meta-Analysis of Diagnostic Test Data: a Bivariate Bayesian Modeling Approach*. Les grandes lignes sont décrites ci-dessous.

Les études sont indexées par 'i', $i = 1, \dots, 4$.
Supposons le tableau suivant :

	Nb de patient positifs	Nb de patient positifs
Nb de tests positifs	tp_i	fp_i
Nb de tests négatifs	fn_i	tn_i
Somme	n_{1i}	n_{2i}

Pour chaque étude, tp_i est le nombre de vrais positifs et fp_i est le nombre de faux positifs. Ensuite, n_{1i} est le nombre de patients dont le statut véritable est positif, et n_{2i} est le nombre de patients dont le statut véritable est négatif. On peut estimer le taux de vrais positifs (sensitivité = TPR) et le taux de vrais négatifs (spécificité = TNR) ainsi que le taux de faux positifs (FPR) le taux de faux négatifs (FNR) :

$$\hat{TPR} = \frac{tp_i}{n_{1i}}, \quad \hat{TNR} = \frac{tn_i}{n_{2i}}, \quad \hat{FPR} = \frac{fp_i}{n_{2i}}, \quad \hat{FNR} = \frac{fn_i}{n_{1i}}$$

On modélise tp_i avec une distribution binomiale conditionnée sur n_{1i}
 $tp_i \sim \text{Bin}(\text{TPR}_i, n_{1i})$
 et fp_i conditionnée sur n_{2i} :
 $fp_i \sim \text{Bin}(\text{FPR}_i, n_{2i})$.

On dispose donc de 4 paires de TPR_i et FPR_i (une pour chaque étude) qui se situent entre 0 et 1. Pour les besoins de la modélisation, on les transforme avec la fonction *logit* à une échelle qui va de $-\infty$ à $+\infty$.

On modélise la variabilité entre les études en définissant

$$D_i = \log \text{it}(\text{TPR}_i) - \log \text{it}(\text{FPR}_i) \quad \text{et} \quad S_i = \log \text{it}(\text{TPR}_i) + \log \text{it}(\text{FPR}_i)$$

Et en modélisant D_i et S_i comme suit :

$$(D_i, S_i) \sim N(\mu, \psi_i)$$

$\psi_i = w_i \times \Lambda$ (Λ est la matrice de précision = inverse de la matrice de covariance Σ)

$w_i \sim p(w_i)$ (p est une densité de mixture, ici une $\text{gamma}(3/2, 3/2)$).

Modéliser (D_i, S_i) est semblable à modéliser (TPR_i, FPR_i) mais offre une *paramétrisation* moins sensible à la distribution à priori de Λ .

Priors : toutes les distributions à priori ont été spécifiée de façon vague, pour ne pas influencer les données.

Pour μ on utilise une normale centrée à 0 avec précision de 0.25, ce qui correspond ;a un logit qui varie de -5 à 5.

Pour la matrice de covariance Σ , on utilise une distribution de Wishart avec 3 degrés de liberté.

Le modèle en langage Winbugs est le suivant :

```
model
{
for( i in 1 : J ) {
tp[i] ~ dbin(tpr[i], n1[i])
fp[i] ~ dbin(fpr[i], n2[i])
logit(tpr[i]) <- (y[i, 1] + y[i, 2])/2
logit(fpr[i]) <- (y[i, 2] - y[i, 1])/2
y[i, 1] <- mu[1] + m[i, 1] / sqrt(w[i])
y[i, 2] <- mu[2] + m[i, 2] / sqrt(w[i])
m[i,1:2] ~ dnorm(mu.0[1:2 ], sigma.inv[1:2, 1:2])
w[i] ~ dgamma(nu.2, nu.2) I(0.001, 3)
}

# Priors ...
mu[1] ~ dnorm(0, 0.25)
mu[2] ~ dnorm(0, 0.25)
mu.0[1] <- 0
mu.0[2] <- 0
nu.2 <- nu/2
nu <- 3
sigma.inv[1:2,1:2] ~ dwish(R[1:2,1:2], 3)
x.pool <- (mu[1]+mu[2])/2
y.pool <- (mu[2]-mu[1])/2
pool.se <- exp(x.pool) / ( 1 + exp(x.pool) )
pool.sp <- 1 - exp(y.pool) / ( 1 + exp(y.pool) )

## Variance covariance matrix for random-effects...
sigma[1:2, 1:2] <- inverse(sigma.inv[1:2, 1:2])
sigmaD <- sigma[1,1]
sigmaS <- sigma[2,2]
rhoDS <- sigma[1,2]/(pow(sigmaD, 0.5) * pow(sigmaS, 0.5))
}
```

Pour chaque modèle, nous avons roulé 3 chaînes de 20000 (dont 10000 de burnin) avec un thinning de 4 pour diminuer la dépendance entre les valeurs. C'est amplement suffisant pour s'assurer que le modèle converge. Les diagnostics de modèles (traces et convergences) que j'ai effectué ont été concluants, et sont disponibles sur demande.

ANNEXE 2 : TABLEAU DU RAPPORT DIAGNOSTIQUE D'UN TEST EN FONCTION DE LA VALEUR DES RAPPORTS DE VRAISEMBLANCE POSITIF ET NÉGATIF.

RAPPORT DE VRAISEMBLANCE POSITIF	RAPPORT DE VRAISEMBLANCE NÉGATIF	APPORT DIAGNOSTIQUE
> 10	< 0,1	Très fort
5-10	0,1-0,2	Fort
2-5	0,2-0,5	Modéré
1-2	0,5-1 e	Faible
1	1	Nul

Nomogramme de Bayses :

Il se présente en trois colonnes :

- la première correspond à la prévalence (ou risque ou probabilité pré-test) de la pathologie (métastases osseuses secondaires à un cancer du poumon) considérée en pourcentage;
- la deuxième correspond au rapport de vraisemblance;
- la troisième correspond à la probabilité post-test, c'est-à-dire au risque pour un patient que la lésion détectée corresponde à une métastase.

Les valeurs d'échelle pour le nomogramme:

Pour le vecteur de probabilité Pré-Test

0.05 0.10 0.15 0.20 0.25 0.30 0.35 0.40 0.45 0.50 0.55 0.60 0.65 0.70
0.75
0.80 0.85 0.90 0.95 0.99

Les probabilités post test pour SO d'avoir un test positif sont :

0.1849959 0.3239572 0.4321655 0.5188124 0.5897586 0.6489169
0.6990000
0.7419473 0.7791825 0.8117742 0.8405399 0.8661160 0.8890051
0.9096096
0.9282552 0.9452087 0.9606903 0.9748838 0.9879435 0.9976634

Les probabilités post test pour la TEP d'avoir un test positif sont:
0.3241703 0.5031356 0.6166057 0.6949730 0.7523443 0.7961607
0.8307185
0.8586718 0.8817488 0.9011232 0.9176198 0.9318355 0.9442127
0.9550866
0.9647152 0.9733008 0.9810044 0.9879550 0.9942581 0.9988929

Les probabilités post test pour SO d'avoir un test négatif sont :
0.006051166 0.012689368 0.020004382 0.028105279 0.037125895
0.047232281
0.058633028 0.071593805 0.086458333 0.103679310 0.123865318
0.147854251
0.176832539 0.212537413 0.257618510 0.316327414 0.395943878
0.510055866
0.687282092 0.919688645

Les probabilités post test pour SO d'avoir un test négatif sont :
0.003583894 0.007535990 0.011916101 0.016797742 0.022272281
0.028454718
0.035491849 0.043574069 0.052952864 0.063967442 0.077086644
0.092977400
0.112621716 0.137527643 0.170135998 0.214673437 0.279151376
0.380824187
0.564922152 0.871226151

Le graphe a Annexe 2 reprend les différents résultats obtenus pour ce test

ANNEXE 3 : NOMOGRAMME DE BAYES (adapté à partir de Fagan)

