



HAL
open science

Intérêt et place de la tomographie par émission de positons au 18F-FDG dans la prise en charge de métastases osseuses révélatrices

Alice Séjourné

► **To cite this version:**

Alice Séjourné. Intérêt et place de la tomographie par émission de positons au 18F-FDG dans la prise en charge de métastases osseuses révélatrices. Rhumatologie et système ostéo-articulaire. 2015. dumas-01291608

HAL Id: dumas-01291608

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01291608>

Submitted on 21 Mar 2016

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

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

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

AMIENS

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2015

N°2015-86

**INTERET ET PLACE DE LA TOMOGRAPHIE PAR
EMISSION DE POSITONS au ¹⁸F-FDG DANS LA PRISE EN
CHARGE DE METASTASES OSSEUSES REVELATRICES**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DISCIPLINE : RHUMATOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement le 4 septembre 2015 à Amiens par

Mme Alice SEJOURNE

JURY:

Président du jury: Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE
Membres du jury: Monsieur le Professeur Jacques BONNETERRE
Monsieur le Professeur Bernard CORTET
Monsieur le Professeur Vincent GOËB
Madame le Docteur Claude HOSSEIN-FOUCHER
Directrice de thèse: Madame le Docteur Marie-Hélène VIEILLARD

A mon Président du jury

Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Rhumatologie)

Responsable du service de Rhumatologie

Pôle "Autonomie"

CHU d'Amiens

Vous me faites le grand honneur de présider cette thèse.

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service et guidée tout au long de mon internat.

Vos qualités humaines et pédagogiques restent un exemple pour moi.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon Maitre et Juge

Monsieur le Professeur Jacques BONNETERRE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Oncologie)

Responsable du service d'Oncologie

Centre Oscar Lambret, Lille

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Veillez accepter l'expression de ma reconnaissance et de ma respectueuse considération.

A mon Maître et Juge

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Rhumatologie)

Hôpital Roger Salengro Lille

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Veillez recevoir le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maitre et Juge

Monsieur le Professeur Vincent GOEB

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Rhumatologie)

CHU d'Amiens

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Merci pour ta disponibilité et ton investissement pour ma formation.

Reçois ici le témoignage de mon profond respect ainsi que mes remerciements les plus sincères.

A mon Maitre et Juge

Madame le Docteur Claude HOSSEINE-FOUCHER

Maitre de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier

(Médecine Nucléaire)

Hôpital Roger Salengro Lille

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez accepter l'expression de ma reconnaissance et de ma respectueuse considération.

A mon Juge et Directeur de thèse

Madame le Docteur Marie-Hélène VIEILLARD

Praticien Hospitalier

(Onco-Rhumatologie)

Hôpital Roger Salengro Lille

Merci de m'avoir proposée ce travail et de m'avoir guidée pour sa réalisation.

Tes remarques avisées et tes conseils m'ont permis de mener à bien ce projet.

Reçois ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Je dédie cette thèse:

A ma mère: merci pour ton écoute et ton soutien durant toutes ces années d'étude. Tu as su me donner confiance en moi et c'est grâce à toi que j'en suis arrivée là.

A mon frère: je te remercie pour ton soutien et ta présence toutes ces années.

A Baba : tu me fais le plaisir de ta présence en ce jour si spécial. Merci pour ton écoute et ton soutien.

A tous mes amis et en particulier Marine, Valérie et Laure : sans vous cela n'aurait pas été pareil et je n'aurai peut-être pas tenu jusqu'à l'aboutissement de ces longues années d'études.

Au Docteur Nassima Dehamchia-Rehailia : anciennement co-internes, nous nous sommes soutenus tout au long de notre internat. Je te remercie pour ton écoute et ton soutien pendant les périodes difficiles.

A tous mes co-internes : les anciens comme les nouveaux, je vous remercie de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat.

Au Docteur Grados: je te remercie pour ta présence, ton écoute et surtout ton enseignement tout au long de mon internat.

Au Professeur Chauffert : je vous remercie pour vos conseils et votre soutien pendant les 6 mois que j'ai passé dans votre service et même au-delà. Je vous remercie également pour votre aide dans la rédaction d'articles.

A tous les rhumatologues du CHU d'Amiens: merci de m'avoir bien accueillie dans le service, le travail à votre côté est un plaisir.

A toute l'équipe du service de rhumatologie: c'est un plaisir de travailler avec vous. Merci de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat.

A toutes les équipes médicales et para-médicales que j'ai pu croiser au cours de mon cursus et notamment les équipes des services de Rhumatologie du CHRU de Lille, d'Oncologie du CHU d'Amiens et de Radiothérapie du CH de Compiègne. Merci de m'avoir si gentiment accueillie, travailler à vos côtés a été un plaisir.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	page 18
RESUME	page 19
I. INTRODUCTION	page 21
1- Les métastases osseuses révélatrices	page 21
2- Principe et méthode de la tomographie par émission de positons	page 25
3- Résultats de la littérature	page 26
4- Objectifs de l'étude	page 29
II. MATERIEL ET METHODES	page 31
1-Principe de l'étude	page 31
2-Recueil des données	page 31
3-Analyse statistique	page 34
III. RESULTATS	page 37
1-Indications des prescriptions de la TEP en rhumatologie	page 37
2-Caractéristiques cliniques des patients	page 38
3-Données de la TEP	page 40
4-Données du scanner thoraco-abdomino-pelvien	page 43
5-Autres examens complémentaires	page 44
6-Biopsies osseuses	page 46
7-Réunion de concertation pluridisciplinaire	page 47
8-Etude de survie	page 48
IV. DISCUSSION	page 56
V. REFERENCES	page 65
VII. ANNEXES	page 74
Annexe 1 : Echelle de performance de l'OMS	
Annexe 2 : Indice de Karnofsky	
Annexe 3 : Grille de lecture du coefficient kappa de Cohen	

Liste des abréviations:

GEMO : Groupe d'Etude des Métastases Osseuses

TEP : Tomographie par Emission de Positons

¹⁸FDG : F 18-2 Fluorodéoxyglucose

SOR : Standards, Options et Recommandations

FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Luttés Contre le Cancer

Scanner TAP: Scanner Thoraco-Abdomono-Pelvien

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SUVmax: *Maximum Standardized Uptake Value* (valeur maximale d'un pixel sur une coupe)

SRE : *Skeletal-related events* ou Evènements Squelettiques Osseux

CUP : Carcinome d'origine indéterminée

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

AEG : Altération de l'Etat Général

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

VP : vrai positif

FP : faux positif

VN : vrai négatif

FN : faux négatif

R : Rentabilité diagnostique

Se : Sensibilité

Spe : Spécificité

MO : Métastase osseuse

¹⁸F-choline : fluorine-18-fluorocholine

PSA : *Prostate-Specific Antigen*

RESUME

Objectif : Analyser l'intérêt et la place de la tomographie par émission de positons (TEP) au ¹⁸F-FDG devant des lésions osseuses révélatrices.

Méthodes : Cette étude rétrospective a porté sur 100 patients hospitalisés dans les services de rhumatologie d'Amiens et de Lille de janvier 2011 à décembre 2014 et ayant bénéficié d'une TEP au ¹⁸F-FDG devant la découverte de lésions osseuses suspectes de malignité. La rentabilité de la TEP pour la recherche de la tumeur primitive ainsi que pour le bilan d'extension a été évaluée.

Résultats : La rentabilité de la TEP pour la recherche de la tumeur primitive était de 62%. Sa sensibilité et sa spécificité étaient respectivement de 65.4% et 42.1%. Au terme du bilan, la tumeur primitive était identifiée dans 87% des cas. Le primitif le plus fréquent était le cancer du poumon après les hémopathies. La TEP a permis de détecter des métastases ganglionnaires et viscérales respectivement dans 60% et 47% des cas. Les facteurs prédictifs de survie étaient le sexe, le score OMS, le type histologique et la survenue d'évènements squelettiques osseux.

Discussion : Aucune étude n'est consacrée au bilan minimal et efficace à réaliser devant des lésions osseuses révélatrices alors que cette situation est fréquente en rhumatologie. Dans notre étude, la TEP avait une rentabilité supérieure au scanner thoraco-abdomino-pelvien, devant faire discuter la place de cet examen en première intention dans cette population.

Conclusion : Ce travail souligne l'intérêt de la TEP chez les patients présentant des lésions osseuses révélatrices en réduisant le nombre d'examens, la durée d'hospitalisation, optimisant ainsi leur prise en charge.

Mots-clés : Métastases osseuses, tomographie par émission de positons, cancer d'origine indéterminée, diagnostic, évènement squelettique osseux, facteur pronostique.

I- INTRODUCTION

1- Les métastases osseuses révélatrices

a) Epidémiologie

Les métastases osseuses et les localisations osseuses des hémopathies sont devenues au cours des dernières années, une partie importante de l'activité des services de rhumatologie.

Le vieillissement de la population augmente la prévalence du cancer, ce qui, couplé à l'allongement de la durée de vie des patients atteints de cancer, et à l'augmentation de la prévalence du cancer chez le sujet âgé accroît la fréquence des métastases osseuses. En France, l'incidence en 2012 du nombre de nouveaux cas estimés de cancer était de 355 000 (200 000 hommes et 155 000 femmes) ce qui correspond à des taux d'incidence de 362.6/100 000 hommes et 252/100 000 femmes [1]. Le nombre de décès estimés liés au cancer en 2012 était de 148 000 (85 000 hommes et 63 000 femmes) ce qui correspond à un taux de mortalité de 133.6/100 000 hommes et de 73.2/100 000 femmes. Les 4 cancers les plus fréquents en France sont le cancer de la prostate, le cancer du sein, le cancer du poumon et le cancer du colon. Les avancées médicales récentes ont permis non seulement un diagnostic plus précoce des cancers mais également la découverte de nouvelles thérapeutiques. Ceci a considérablement modifié le pronostic des patients atteints de cancer dans les pays industrialisés. Les facteurs pronostiques de survie sont avant tout l'histologie et l'extension tumorale. Ainsi, la survie à 5 ans des patients atteints d'un cancer du poumon est estimée à 10% et à plus de 85% pour les patients atteints d'une tumeur hormono-sensible du sein ou de la prostate. L'autre point clé de la survie est l'extension tumorale et notamment le site métastatique. En effet, l'existence de métastases viscérales (hépatiques, pulmonaires) est associée à un pronostic beaucoup plus sombre que l'existence de métastases osseuses isolées [2,3]. En l'absence de métastases viscérales, les métastases osseuses de cancer du sein ou de la prostate peuvent s'apparenter à une maladie chronique évoluant sur plusieurs années [4,5].

Les métastases osseuses sont, chez l'adulte, environ 4 fois plus fréquentes que les tumeurs malignes primitives. Le tissu osseux est le troisième site métastatique après le poumon et le foie et le deuxième site dans le cancer du sein. Les néoplasies mammaires et prostatiques sont les plus grandes pourvoyeuses de métastases osseuses mais sont aussi les cancers pour lesquels la durée de vie est la plus prolongée [6-8]. Les autres cancers dans lesquels les métastases osseuses sont fréquentes sont les cancers du rein, de la thyroïde et les

cancers broncho-pulmonaires (Tableau 1) [9,10]. Les métastases osseuses des tumeurs digestives sont plus rares. Les études nécropsiques anciennes trouvent une fréquence des métastases osseuses de 27 % sur autopsies et 50 % sur biopsies de crêtes iliaques systématiques chez des patients décédés, tous cancers confondus [11]. Certaines de ces études ont cherché à préciser la prévalence des métastases osseuses au moment du décès des patients et révèlent des métastases osseuses dans 50 à 80 % des cancers du sein, 30 à 50 % des cancers du rein et du poumon, 30 à 40 % des mélanomes, 50 à 70 % des cancers prostatiques, 40 % environ des cancers de la thyroïde et 5% des cancers digestifs [12]. Cependant ces données sont anciennes. L'explosion des nouvelles thérapeutiques dans certaines tumeurs comme le mélanome, amène au développement de métastases osseuses de plus en plus fréquentes dans ces cancers non classiquement ostéophyles.

Tableau 1: L'atteinte métastatique osseuse est fréquente dans de nombreux types de cancers

Tumeur primitive	Prévalence mondiale à 5 ans	Incidence des métastases osseuses	Médiane de survie (mois)
Myélome	144000	70-95%	6-54
Rein	480000	20-25%	6
Mélanome	533000	14-45%	6
Thyroïde	475000	60%	48
Poumon	1394000	30-40%	6
Sein	3860000	65-75%	19-25
Prostate	1555000	65-75%	12-53

Dans plus de 50 % des cas, les métastases osseuses surviennent dans les 5 ans qui suivent le dépistage de la tumeur primitive mais elles peuvent apparaître 15 ans et plus après le traitement de la tumeur primitive. De plus, 40 % des métastases osseuses sont uniques et 74 % le reste tout au long de l'évolution. La découverte d'une lésion osseuse unique est une situation délicate. En effet, il faut tout d'abord s'assurer que cette lésion est bien une métastase et non une tumeur osseuse primitive puis qu'elle est bien unique et non pas la

première lésion visible de métastases multiples. Les cancers les plus communément associés à une lésion osseuse unique sont le cancer de la thyroïde, le cancer du rein et le plasmocytome or pour toutes ces néoplasies, un traitement spécifique existe [13,14]. Les localisations habituelles des métastases osseuses se situent au niveau des sites de l'hématopoïèse. Ce sont donc le rachis, les côtes, le bassin, le crâne et la partie proximale des membres [10].

Les métastases osseuses sont révélatrices chez 72 % des patients se présentant avec des métastases osseuses selon une étude rétrospective [15]. La tumeur primitive n'est pas retrouvée par les examens d'imagerie classique dans 38 % des cas. La proportion de patients chez lesquels la tumeur primitive reste inconnue semble en augmentation si l'on compare 2 séries espacées de 30 ans (27 % de cancer primitif non retrouvé dans la première série étudiée entre 1958 et 1967 ; 38 % dans la deuxième série allant de 1989 à 1996). Dans cette série, les cancers du rein représentent 13 % devant les cancers du sein dans 7 % des cas. Dans la littérature, la tumeur primitive la plus fréquemment retrouvée devant des métastases révélatrices est le cancer du poumon dans 38 % des cas, de la prostate dans environ 15 % des cas [15,16]. Cependant ces séries sont anciennes et l'imagerie s'est développée depuis les années 2000, augmentant la rentabilité des examens mais également le nombre de lésions osseuses non tumorales (faux positif) mises en évidence sur les bilans d'extension.

b) Situations cliniques

En pratique clinique, plusieurs situations peuvent se rencontrer. Tout d'abord la découverte d'une métastase osseuse à l'occasion d'un bilan de suivi d'un cancer connu. Cette première situation pose peu de problèmes diagnostiques. A l'inverse, la découverte de métastases osseuses peut être révélatrice d'un cancer chez un patient sans antécédent tumoral. Cette situation est plus problématique, d'autant plus si les métastases osseuses sont isolées et qui plus est si la lésion est unique. Entre ces 2 situations, on peut citer la découverte de métastases osseuses chez un patient avec un antécédent lointain de cancer, où il faudra alors prouver que ces métastases sont liées au cancer connu et non à un nouveau cancer. Dans cette situation, une étude menée par le groupe GEMO (Groupe d'étude des métastases osseuses) en 2005 a montré que la preuve histologique de métastase apparaissait comme superflue par la majorité des cliniciens [17]. Cependant cette attitude est remise en question devant les progrès réalisés dans les techniques d'immunohistochimie et de biologie moléculaire qui peuvent influencer la prise en charge thérapeutique comme par exemple la recherche de facteurs prédictifs de réponse au traitement. De plus, il n'est plus rare de découvrir des métastases osseuses révélatrices d'un second cancer du fait des facteurs de risque communs, de

l'allongement de la survie des patients traités par des traitements anciens fortement immunosuppresseurs, et également grâce aux nouveaux arsenaux thérapeutiques développés ces dernières années.

La découverte de lésions secondaires chez un patient sans antécédent néoplasique est une situation difficile à gérer pour le clinicien et le patient car elle est synonyme d'incurabilité dans la plupart des cas. Il est alors nécessaire de déterminer la nature exacte de la tumeur (histologie et primitif) et de préciser l'extension tumorale. En effet, la connaissance du site primitif peut avoir des conséquences thérapeutiques importantes car s'il n'existe pas de chimiothérapie spécifique des métastases osseuses, la découverte de la lésion primitive conditionne le traitement anti-tumoral adapté, c'est-à-dire à l'établissement d'un plan personnalisé de soins optimal tel que l'établissement du protocole de chimiothérapie, la proposition d'une hormonothérapie, la résection d'une lésion primitive ou secondaire, ou la prévention d'une complication aiguë liée à la tumeur primitive ou aux métastases. Ceci est d'autant plus vrai pour les tumeurs hormonosensibles, les hémopathies ou encore les tumeurs thyroïdiennes pour lesquelles un traitement spécifique est disponible. La recherche de la tumeur primitive doit comporter un examen clinique complet ainsi qu'un certain nombre d'examens complémentaires [18]. En cas d'anomalie de l'examen clinique, les examens complémentaires seront alors orientés. En cas d'absence de piste clinique il n'existe pas de consensus sur le nombre ou le type d'examens biochimiques ou d'imagerie systématiques. Ces examens doivent répondre à plusieurs objectifs : (1) efficacité, c'est-à-dire susceptible de dépister les tumeurs les plus fréquentes et surtout celles conduisant à un traitement anti-tumoral spécifique, (2) rapidité, c'est-à-dire facilement accessible afin de ne pas prolonger la durée d'hospitalisation, (3) peu invasif, (4) et selon une stratégie peu coûteuse.

Les examens d'imagerie standard centrés sur une lésion secondaire osseuse sont peu spécifiques pour identifier l'origine de cette métastase car il n'existe pas d'aspect constant, ni spécifique d'un type de néoplasie. A l'heure actuelle, les radiographies simples ne suffisent plus à la prise en charge des métastases osseuses. L'enjeu des techniques d'imagerie est de poser le diagnostic de métastase osseuse, rechercher la tumeur primitive, préciser localement le risque fonctionnel, guider une éventuelle biopsie et faire l'inventaire des foyers métastatiques osseux, ganglionnaires et viscéraux. Dans la série de Rougraff, l'interrogatoire et l'examen clinique couplés à la radiographie de thorax et au scanner thoracique et abdomino-pelvien permettaient de faire le diagnostic de la tumeur primitive chez 85 % des patients. Le plus souvent, ils permettaient la mise en évidence d'un cancer primitif pulmonaire ou rénal [19]. Parmi les radiographies standards, seule la mammographie reste indispensable

même s'il est rare que l'examen clinique ne montre pas d'anomalie évocatrice [20]. La radiographie de thorax reste classiquement réalisée car l'origine pulmonaire de ces métastases inaugurales est très fréquente [15], mais elle doit maintenant être complétée systématiquement par le scanner thoracique souvent couplé au scanner abdomino-pelvien, dont l'obtention est relativement rapide et qui a une meilleure sensibilité pour la détection des tumeurs primitives [19].

La biopsie osseuse est le plus souvent indispensable pour confirmer le diagnostic de métastase osseuse et orienter le diagnostic vers la tumeur primitive. Si son rendement concernant l'identification d'une lésion métastatique est excellent (100%) l'orientation se fait habituellement vers un type histologique voire tissulaire et rarement vers l'organe primitif. Il s'agit d'un geste invasif, devant parfois être renouvelé, et pour lequel un délai d'attente du résultat d'au minimum 10 jours est parfois nécessaire en raison du temps de décalcification de la pièce osseuse avant analyse [21].

Cependant, la prise en charge thérapeutique ne doit pas être retardée par une trop longue procédure diagnostique car la tumeur primitive peut être à la limite de la détectabilité et parfois elle n'est pas retrouvée même à l'examen autopsique [22]. De plus la répétition d'explorations radiologiques peut majorer l'angoisse du patient, augmenter les risques iatrogènes, allonger la durée de séjour et augmente le coût économique de la prise en charge. C'est dans ce contexte que nous avons réalisé ce travail afin d'étudier si la tomographie par émission de positons (TEP) pourrait permettre de diminuer le nombre d'exams ainsi que le délai diagnostique devant des lésions osseuses révélatrices.

2- Principe et méthode de la Tomographie par émission de positons

La TEP-CT (ou PETscan pour les anglo-saxons) est un examen d'imagerie fonctionnelle non invasif. Le principe de cette technique de médecine nucléaire repose sur la combinaison d'un vecteur choisi en fonction de son affinité pour l'organe ou la fonction métabolique à étudier et d'un isotope radioactif permettant de localiser le vecteur et de réaliser une image de la répartition temporelle et/ou spatiale de celui-ci. La totalité des machines sont maintenant couplées à un scanner multi barrettes permettant un repérage anatomique des lésions hyperfixantes et une approche diagnostique.

Les isotopes utilisés dans la TEP se distinguent en émettant des positons dont le rayonnement émis est d'énergie plus élevée que celle des isotopes couramment utilisés en médecine nucléaire et nécessitant donc un appareillage de détection adapté. La TEP utilise les isotopes des éléments les plus répandus dans l'organisme (oxygène O^{15} , azote N^{13} , carbone

C¹¹ et fluor F¹⁸) produits dans un cyclotron et de demie vie (temps au bout duquel la radioactivité est diminuée de moitié) courte : 20 minutes pour les C¹¹, 110 minutes pour le F¹⁸. Ces isotopes peuvent être utilisés seuls, ils sont alors à la fois vecteurs et traceurs, mais ils peuvent aussi être utilisés pour marquer un grand nombre de composés biologiques. Le marquage d'un vecteur par un radio-isotope permet d'obtenir un radio pharmaceutique.

Le chef de file des radio-pharmaceutiques émetteurs de positons est le F 18-2 fluorodéoxyglucose (¹⁸FDG) résultant du marquage du fluorodéoxyglucose par le fluor ¹⁸. Après injection intra veineuse, le ¹⁸FDG est capable de pénétrer dans les cellules en suivant les mêmes voies que son analogue physiologique, le glucose. Il est ensuite phosphorylé mais, contrairement à son analogue le ¹⁸FDG ne poursuit pas la voie métabolique du glucose mais s'accumule dans la cellule où il peut être détecté [23].

L'utilisation clinique du ¹⁸FDG repose sur le fait que les tissus normaux, les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes ne métabolisent pas le FDG avec la même intensité. En effet, le taux de glycolyse anaérobie est lié au degré de différenciation des cellules cancéreuses et dépend du grade de la tumeur [24]. La TEP au ¹⁸FDG est un examen de haute sensibilité qui permet parfois de détecter des foyers tumoraux ayant échappés aux autres investigations [25-27]. Cette technique qui détecte des processus hypermétaboliques a l'avantage d'une résolution élevée (aux alentours de 5 mm) et de permettre l'exploration du corps entier en un seul examen [28]. Son utilisation en cas de métastases d'origine indéterminée paraît donc logique et pourrait théoriquement guider toute investigation complémentaire.

3- Résultats de la littérature

a) Le ¹⁸FDG :

Le ¹⁸FDG est à usage diagnostique uniquement. Il est destiné à la tomographie par émission de positons. L'utilisation de la TEP au ¹⁸FDG est courante en oncologie car elle permet une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de la consommation de glucose est recherchée.

Les indications suivantes ont été plus particulièrement documentées :

- Diagnostic :
 - Nodule pulmonaire isolé : caractérisation .
 - Adénopathie cervicale métastatique d'origine inconnue : recherche du cancer primitif [29]
 - Différencier un cancer du pancréas d'une pancréatique chronique

- Stadification :
 - Cancer primitif pulmonaire et détection des métastases pulmonaires [30,31]
 - Tumeurs des voies aérodigestives supérieures, y compris pour orienter les prélèvements biopsiques
 - Récidive de cancer colorectal [32]
 - Lymphome malin [33]
 - Mélanome
 - Cancer de l'œsophage et du pancréas [32]
 - Cancer du sein : tumeurs du sein volumineuses et/ou localement avancées et/ou inflammatoires [34-36]
 - Cancer du col utérin : recherche d'un envahissement des chaînes ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques, de métastases à distance [34]
- Détection des récurrences suspectées :
 - Cancer des voies aérodigestives supérieures
 - Cancer de la thyroïde : devant une élévation significative et continue de la thyroglobuline dans le suivi post traitement, devant une augmentation de la calcitonine circulante dans le suivi d'un cancer médullaire
 - Cancer primitif pulmonaire
 - Cancers du sein, du col utérin, de l'ovaire : en cas de suspicion de récurrence locale ou métastatique [34]
 - Cancer colorectal [32]
 - Cancer du rein : en cas de suspicion de récurrence locale ou métastatique [37]
 - Lymphome malin [38]
 - Mélanome

La posologie (ou activité) habituellement recommandée chez l'adulte est de 200 à 500 MBq (selon la masse corporelle du patient et le type de caméra utilisée) administrée par injection intraveineuse directe. Les premières images peuvent être acquises entre 45 minutes et 60 minutes après l'injection du produit.

De très nombreuses études ont été publiées sur l'utilisation de la tomographie par émission de positons au ¹⁸FDG. Elles ont concerné au total plus de 20 000 patients et ont montré une bonne sensibilité et une bonne spécificité de cette méthode de diagnostic, dans les différentes indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché. La place de la TEP au ¹⁸FDG dans la stratégie diagnostique est précisée dans les « standards, options et recommandations

pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au fluorodéoxyglucose en cancérologie » élaborés par la Fédération Nationale des Centres de lutte contre le Cancer [31,32,34,37].

b) TEP et recherche de la néoplasie primitive

La TEP a été étudiée dans la recherche d'un cancer primitif devant des lésions métastatiques. La majorité des études portaient sur des séries de patients présentant des métastases ganglionnaires en particulier cervicales et/ ou des métastases viscérales diverses parmi lesquelles les métastases osseuses ne représentent que des cas anecdotiques [39-42]. Les résultats d'une méta analyse portant sur 15 études retenues font état d'une sensibilité de 87% de la TEP dans la recherche de la néoplasie primitive, d'une spécificité de 71% et d'une rentabilité de 43% [43]. Dans la majorité de ces études, la TEP a été réalisée après échec du bilan morphologique standard. La TEP a également permis de mettre en évidence un plus grand nombre de lésions secondaires métastatiques que les autres examens d'imagerie standard permettant ainsi de faire le bilan d'extension dans le même temps. Dans une autre méta analyse, Sève et al, ont colligé 10 études publiées entre 1998 et 2006 portant sur 221 patients ayant une métastase unique dans 94% des cas [44]. Chez 41% des patients la TEP a permis de détecter la tumeur primitive qui était restée indéterminée après les examens complémentaires standards. Globalement, la sensibilité de la TEP était de 91.9% et la spécificité de 81.9%. De plus, dans ces études la TEP a permis de mettre en évidence d'autres métastases méconnues dans 37% des cas. Enfin les résultats de la TEP ont modifié la prise en charge thérapeutique chez 1/3 des patients environ. Toutefois dans une étude plus ancienne, la survie des patients chez qui la tumeur primitive avait été détectée par la TEP, n'était pas différente de celle des autres patients [39].

La mise à jour 2004 des SOR (Standards, Options et Recommandations) de la Fédération Nationale des Centres de Lutttes Contre le Cancer (FNCLCC) recommandait la réalisation d'études complémentaires et méthodologiquement adaptées pour préciser la place de la TEP dans la recherche du cancer primitif afin d'obtenir un niveau de preuve suffisant [45]. Depuis l'arrêt des SOR, il n'existe pas de nouvelles recommandations sur la place de la TEP dans la stratégie diagnostique de la tumeur primitive. La recherche d'un cancer primitif par la TEP lors de la découverte de métastases osseuses révélatrices n'a fait l'objet d'aucun travail spécifique. Par ailleurs, il n'existe aucune directive quant à la prise en charge aussi bien diagnostique que thérapeutique de ces patients.

4- Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la rentabilité de la TEP au ^{18}F FDG dans la recherche de la tumeur primitive, devant une atteinte osseuse unique ou multiple sans point d'appel clinique évident.

Les objectifs secondaires étaient :

- Evaluer les indications des prescriptions de la TEP au ^{18}F FDG en Rhumatologie
- Evaluer la sensibilité et la spécificité de la TEP au ^{18}F FDG dans la recherche de la tumeur primitive
- Comparer la rentabilité de la TEP dans la recherche de la tumeur primitive par rapport au scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP)
- Evaluer la concordance entre les résultats de la TEP au ^{18}F FDG et ceux du scanner TAP dans la recherche d'images ganglionnaires et viscérales métastatiques
- Evaluer la concordance entre les résultats de la TEP au ^{18}F FDG et ceux du scanner TAP, de la scintigraphie osseuse et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) rachidienne dans la recherche de métastases osseuses
- Evaluer l'implication de ces résultats sur la prise en charge thérapeutique et notamment sur la prise en charge du risque fonctionnel
- Evaluer le coût de la TEP par rapport aux examens conventionnels
- Comparer la rentabilité de la TEP dans la recherche de la tumeur primitive par rapport à la biopsie osseuse
- Rechercher une corrélation entre les paramètres cliniques (score OMS (Organisation mondiale de la santé), indice de masse corporelle et altération de l'état général) et l'histologie de la tumeur primitive
- Rechercher une corrélation :
 - o entre la SUmax (*Maximum Standardized Uptake Value*) de la lésion primitive détectée avec la TEP et l'histologie de la tumeur primitive
 - o entre la SUVmax des métastases osseuses et le résultat histologique de la biopsie osseuse
 - o entre les paramètres biologiques et l'histologie de la tumeur primitive
 - o entre la SUVmax des métastases osseuses et les paramètres biologiques
 - o entre les paramètres biologiques et le nombre de métastases osseuses ainsi que la présence ou non d'une fracture détectée à la TEP.
 - o entre la SUVmax de la tumeur primitive et la survie des patients
 - o entre la SUVmax des métastases osseuses et la survie des patients

- entre la positivité de la TEP dans la recherche de la tumeur primitive et la survie
- entre le diagnostic histologique de la tumeur primitive et la survie des patients
- entre la survie et la survenue d'évènements squelettiques osseux (SRE) : fracture, hypercalcémie et complications neurologiques
- entre le nombre, le type et la localisation (axiale, périphérique) des métastases osseuses et la survie des patients.
- entre les paramètres cliniques (score OMS, indice de masse corporelle et altération de l'état général) et la survie des patients.
- Rechercher une différence entre la survie des patients chez qui l'ensemble des examens a retrouvé la tumeur primitive et ceux chez qui était posé le diagnostic de carcinome d'origine indéterminée (CUP)
- D'évaluer la place de la TEP dans la stratégie diagnostique devant des lésions osseuses révélatrices. Les données recueillies par la TEP permettent-elles de remplacer tout ou partie des examens conventionnels réalisés avant elle ?

II- MATERIEL ET METHODES

1- Principe de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et bicentrique menée de Janvier 2011 à Décembre 2014. Les dossiers de tous les patients suivis dans les services de Rhumatologie des centres hospitalo-universitaires (CHU) d'Amiens et de Lille et ayant bénéficié d'une TEP au ^{18}FDG ont été analysés. Le recensement des patients ayant bénéficiés d'une TEP au ^{18}FDG a été réalisé par les services de Médecine nucléaire des CHU d'Amiens et de Lille afin d'identifier la totalité des patients ayant bénéficié d'une TEP au sein des services de Rhumatologie. La recherche a été effectuée sur les TEP au ^{18}FDG demandées par les services de Rhumatologie des 2 CHU entre 2011 et 2014. Cette période de recrutement a été choisie en fonction de la date d'informatisation des dossiers des patients au CHU de Lille qui a débuté en 2011.

Dans un deuxième temps, seuls les patients ayant bénéficié d'une TEP au ^{18}FDG dans le cadre de lésions osseuses d'allure secondaire révélatrices ont été retenus. Les critères de non inclusion dans l'étude étaient :

- Les patients ayant bénéficiés d'une TEP au ^{18}FDG dans le cadre d'une pathologie non néoplasique
- Les patients ayant bénéficié d'une TEP au ^{18}FDG dans le cadre d'un bilan d'extension d'une tumeur primitive connue
- Les patients ayant bénéficié d'une TEP au ^{18}FDG dans la recherche de la tumeur primitive devant des métastases viscérales mais sans métastases osseuses.

2- Recueil des données

Les informations pour réaliser cette étude ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés des patients.

=> Concernant les patients, ont été recueillis :

- des données épidémiologiques (âge, sexe)
- les antécédents médicaux personnels (cardio-vasculaires, néphrologiques, infectieux, métaboliques (diabète))
- les antécédents d'intoxication tabagique et alcoolique ainsi que d'exposition à l'amiante
- les antécédents familiaux de cancer

- les antécédents personnels de cancer (nombre de cancers, localisation, histologie, extension, date et âge au diagnostic, traitements antérieurs reçus)
- les caractéristiques cliniques lors de la TEP au ^{18}F FDG (stade OMS (Annexe 1), indice de Karnofsky (Annexe 2), poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), anomalie à l'examen neurologique, échelle de la douleur, amaigrissement, altération de l'état général (AEG), traitement antalgique reçu).

=> Concernant les données de la TEP au ^{18}F FDG, ont été recueillis à partir du compte rendu :

- le nombre de lésions osseuses détectées sur le scanner de la TEP au ^{18}F FDG
- le nombre de lésions osseuses hypermétaboliques
- la présence d'une fracture
- la ou les localisation(s) des lésions osseuses : cervicale, dorsale, lombaire, sacrée, au niveau du bassin ou périphérique
- le type de lésion osseuse : lytique, mixte, condensante
- le risque fracturaire
- la SUV maximale osseuse [Concentration du traceur (kBq/mL) / activité injectée (kBq) / poids du patient (g)] et sa localisation sur le squelette
- la SUV maximale de la lésion osseuse biopsiée
- l'orientation vers la tumeur primitive (localisation et SUV maximale)
- l'extension tumorale : présence d'adénopathies et/ou métastases viscérales

=> Si les patients avaient bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien, nous avons recueilli à partir du compte rendu :

- le nombre de lésions osseuses détectées
- la présence d'une fracture
- la ou les localisation(s) des lésions osseuses
- le type de lésion osseuse : lytique, mixte, condensante
- le risque fracturaire
- l'orientation vers la tumeur primitive et la concordance avec la TEP au ^{18}F FDG
- l'extension tumorale : présence d'adénopathies et/ou métastases viscérales

=> Si les patients avaient bénéficié d'une scintigraphie osseuse, ont été recueillies à partir du compte rendu, la présence de localisations osseuses axiales, périphériques et en dehors du

champ de la TEP au ^{18}F FDG. La concordance entre la scintigraphie osseuse et la TEP au ^{18}F FDG a également été évaluée.

=> En cas de réalisation d'une IRM du rachis, le nombre de localisations osseuses et la concordance avec la TEP au ^{18}F FDG ont été recueillis.

=> Nous avons également recueilli le type et le nombre d'exams réalisés pour la recherche de la tumeur primitive ainsi que le nombre d'exams réalisés pour évaluer le risque fonctionnel.

=> Concernant les paramètres biologiques, nous avons recueilli la présence d'éléments biologiques, notamment de mauvais pronostic:

- Hypercalcémie
- LDH augmentés
- Hyponatrémie
- Anémie
- Thrombocytose
- Syndrome inflammatoire
- Insuffisance rénale
- Elévation de la β 2microglobuline
- Présence d'un pic à l'électrophorèse des protéines sériques

=> Si des marqueurs tumoraux avaient été demandés pour orienter vers un primitif, l'information a été recueillie.

=> Concernant les biopsies osseuses, nous avons recueilli le site de la biopsie, le nombre de biopsies, si elle avait été réalisée par voie chirurgicale ou radiologique et si une ostéoplastie avait été réalisée dans le même temps que la biopsie.

Le résultat de l'analyse anatomopathologique a été recueilli et comparé à la tumeur primitive présumée à la TEP au ^{18}F FDG et au scanner TAP.

La réalisation d'une biopsie d'organe et la concordance avec le résultat de la biopsie osseuse ont été recueillis.

Le diagnostic final retenu pour chaque patient a été recueilli ainsi que la concordance avec la tumeur primitive retrouvée avec la TEP au ^{18}F FDG.

=> Enfin, lorsque le dossier du patient avait été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), cette information a été recueillie de même que le devenir du patient.

3- Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide de l'Unité de Biostatistiques du pôle de santé publique du CHU d'Amiens. Les logiciels R version 3.1.2 et GraphPad Prism version 5.01 ont été utilisés pour réaliser les analyses. Dans un premier temps, nous avons rapporté des données descriptives. Les données qualitatives ont été décrites en fréquence et pourcentage tandis que les données quantitatives ont été exprimées en moyenne ou médiane et écart-type. Les variables analysées étaient :

- Les indications de la TEP au ^{18}F FDG en rhumatologie
- L'âge, le sexe
- Les antécédents des patients : cardiologique, de diabète, d'exogénose, de tabagisme, d'exposition à l'amiante, de cancer et leurs caractéristiques (nombre, histologie et localisation)
- Les antécédents familiaux de cancer
- Les caractéristiques cliniques : score OMS, indice de Karnofsky, IMC, anomalies neurologiques, douleurs, amaigrissement, AEG
- Les données de la TEP au ^{18}F FDG : nombre de lésions osseuses, localisation de celles-ci, type de lésions osseuses, SUVmax de la tumeur primitive et des métastases osseuses, orientation vers un primitif et extension extra-osseuse (ganglionnaires et viscérales)
- Les données du scanner TAP : nombre de lésions osseuses, localisation de celles-ci, type de lésions osseuses, orientation vers un primitif et extension extra-osseuse (ganglionnaires et viscérales)
- Les examens complémentaires : nombre moyen d'examens réalisés pour évaluer le risque fonctionnel et le nombre moyen d'examens réalisés en plus de la TEP au ^{18}F FDG et du scanner TAP
- Les caractéristiques des biopsies osseuses : le nombre de patients ayant bénéficié d'une biopsie, le délai moyen entre la TEP au ^{18}F FDG et la biopsie osseuse, le type de biopsie et le nombre de biopsie en fonction de l'histologie
- Le nombre de biopsie d'organe
- Les délais moyens entre les différents examens

- Les propositions des RCP d'organe et des RCP dédiées aux localisations osseuses
- Le devenir des patients

Paramètres de mesure :

- Un résultat était considéré comme :
 - Vrai positif (VP) si la tumeur primitive identifiée par la TEP au ^{18}F FDG était confirmée par une analyse anatomo-pathologique ou le suivi du patient.
 - Faux positif (FP) quand la localisation retrouvée à la TEP ne correspondait pas au diagnostic final.
 - Vrai négatif (VN) si la tumeur était considérée comme un carcinome d'origine indéterminée à l'issue du bilan.
 - Faux négatif (FN) lorsque la tumeur primitive était identifiée par un autre examen que la TEP.

- La rentabilité diagnostique (R) est la fréquence avec laquelle l'examen donne le diagnostic :
 $R = \text{vrai positifs} / \text{nombre total d'examens réalisés}$.
- La Sensibilité (Se) est la fréquence avec laquelle l'examen est positif chez les sujets malades.
 $Se = \text{vrais positifs} / \text{malades} = VP / (VP + FN)$.
- La spécificité (Spe) est la fréquence avec laquelle l'examen est négatif chez les sujets non malades.
 $Spe = \text{vrais négatifs} / \text{non malades} = VN / (VN + FP)$.

- Pour comparer une variable quantitative entre au moins 3 groupes indépendants nous avons utilisé le test de Kruskal-Wallis.
- Pour comparer une variable quantitative entre 2 groupes indépendants, nous avons utilisé le test de Mann-Whitney ou un test t (*unpaired T test*) en fonction de la taille des échantillons.
- Pour comparer une variable quantitative entre 2 groupes appariés, nous avons utilisé le *paired T test*.
- Pour corrélérer 2 variables quantitatives, nous avons utilisé le coefficient de corrélation de Spearman.
- Pour corrélérer 2 variables qualitatives, nous avons utilisé le test du Khi-2 ou le test exact de Fisher si dans l'une des cases il y avait moins de 5 patients.
- Pour analyser la concordance entre 2 examens, nous avons utilisé le coefficient Kappa de Cohen (Annexe 3).

- Enfin, pour analyser la survie des patients nous avons utilisé les courbes de survie de Kaplan-Meier et pour rechercher une différence de survie entre nos groupes de patients nous avons utilisé le test Log-rank (Mantel-Cox).

III- RESULTATS

1- Indications des prescriptions de la TEP au ¹⁸FDG en rhumatologie

Au total, 258 TEP au ¹⁸FDG ont été demandées entre janvier 2011 et décembre 2014 par les services de rhumatologie d'Amiens (n=52) et de Lille (n=206). Parmi l'ensemble de ces examens, 100 TEP (38.7%) ont été demandées dans le cadre du bilan diagnostique de lésions osseuses d'allure suspecte et ont donc été inclus dans notre étude : 25 pour des patients hospitalisés dans le service de rhumatologie d'Amiens et 75 pour Lille.

Ainsi 158 dossiers n'ont pas été retenus pour ce travail. Dans 6.3% (n=10) des cas, la TEP avait été demandée dans le cadre d'un bilan d'extension ou de réévaluation d'une tumeur primitive connue (tumeur solide ou hémopathie). Dans 4.4% (n=7) des cas, la TEP avait été demandées pour rechercher une néoplasie primitive en l'absence de localisation osseuse connue (n=4) ou dans le bilan d'un syndrome paranéoplasique (n=3). Dans 3.1% des cas (n=5), la TEP avait été demandées pour explorer un nodule pulmonaire. Dans 3 cas, l'indication de la TEP était la recherche d'une tumeur mésoenchymateuse devant la découverte d'un diabète phosphaté. Dix TEP au ¹⁸FDG (6.3%) ont été demandées devant des lésions osseuses d'allure suspecte mais qui se sont en fait révélées être des lésions bénignes.

Les indications de prescription d'une TEP au ¹⁸FDG en rhumatologie dans le cadre d'une pathologie non néoplasique étaient :

- Recherche d'arguments en faveur d'une vascularite : n=37 (23.4%)
- Bilan d'une AEG : n=24 (15.1%)
- Recherche de foyers infectieux profonds : n=14 (8.8%)
- Bilan d'adénopathies : n=10 (6.3%)
- Bilan de polyarthralgies ou polyarthrite : n=10 (6.3%)
- Bilan d'un syndrome inflammatoire inexplicable chez un patient présentant un rhumatisme inflammatoire chronique : n=9 (5.6%)
- Bilan de fractures atypiques : n=8 (5%)

Les autres indications moins fréquentes pour la réalisation d'une TEP étaient : bilan d'une hypercalcémie (n=1), bilan d'un syndrome inflammatoire inexplicable (n=1), bilan d'une thrombose jugulaire (n=1), recherche d'arguments en faveur d'une spondyloarthrite axiale (n=3) et bilan devant la découverte d'épanchements pleuraux (n=2).

Par ailleurs, dans 3 cas de lésions osseuses révélatrices, la TEP n'a pas été contributive. Pour 2 patients l'examen n'a pas pu être réalisé dans sa globalité en raison de

claustrophobie. Le dernier patient présentait une hyperglycémie qui ne permettait pas l'interprétation des résultats.

2- Caractéristiques cliniques des patients

La moyenne d'âge des patients ayant bénéficié d'une TEP dans le cadre du bilan diagnostique de lésions osseuses suspectes était de 62.4 ans (19 à 88 ans). Le *sex ratio* était de 36% de femmes pour 64% d'hommes. Vingt-quatre pourcent des patients avaient des antécédents familiaux de cancer et 33% des patients avaient déjà un antécédent personnel de cancer considéré comme « guéri ». Parmi ces patients, 84.8% (n=28) avait eu 1 cancer, 12.1% (n=4) 2 cancers et 3.1% (n=1) 3 cancers. La répartition par type histologique est décrite dans le tableau 2. Le cancer le plus fréquent dans les antécédents était celui de la prostate (n=8, 20.2%). Ensuite venaient les antécédents de cancer de la sphère oto-rhino-laryngée pour 7 patients (17.9%) et les cancers urothéliaux ou de vessie pour 5 patients (12.8%). Enfin, d'autres types de cancers étaient retrouvés dans les antécédents : cutanés (n=2, 5.1 %), tube digestif (n=2, 5.1 %), cérébraux (n=2, 5.1 %), pulmonaire (n=1), hépatique (n=1), col utérin (n=1), phéochromocytome (n=1) et thyroïdien (n=1).

Parmi les autres antécédents personnels notables, 66% des patients avaient des antécédents cardio-vasculaires, 20% des antécédents de diabète, 15% des antécédents infectieux et 8% des antécédents néphrologiques. Parmi les facteurs de risques de cancer, on retrouvait un tabagisme actif ou sevré chez 56% des patients, une exogénose chronique chez 19% des patients. Une intoxication mixte était retrouvée chez 18% d'entre eux. Deux patients présentaient un antécédent d'exposition à l'amiant.

Tableau 2 : Répartition par type histologique des antécédents de cancer.

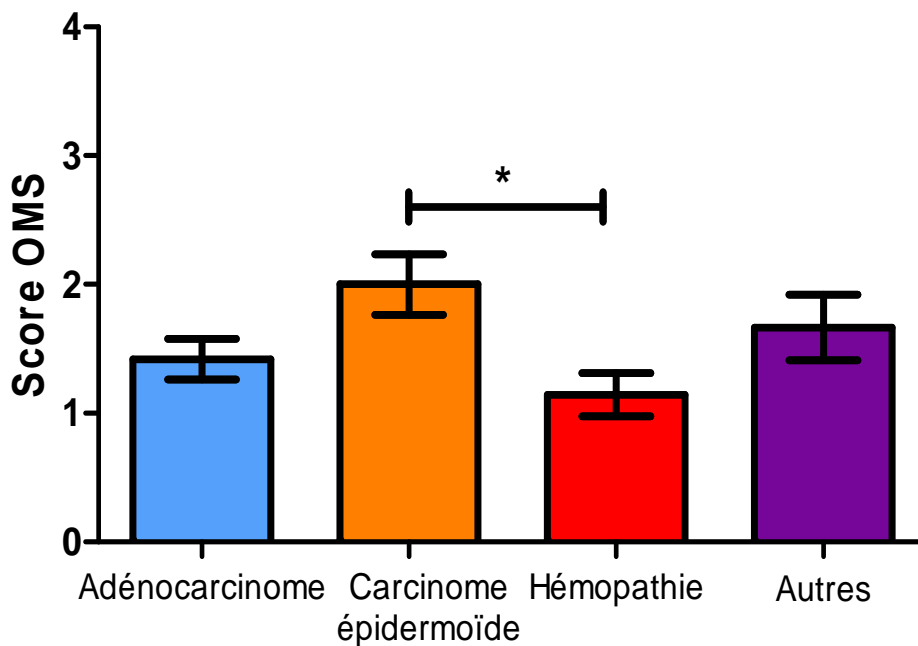
	Adénocarcinome	Carcinome épidermoïde	Hémopathie	Autres
Nombre de patients	n= 14 (35.9%)	n=9 (23.1%)	n=4 (10.2%)	n=12 (30.8%)

Le score OMS moyen des patients inclus dans l'étude lors de la réalisation de la TEP au ¹⁸FDG était de 1.4 (écart-type = 0.89). Dans 56.3% des cas, les patients avaient un OMS à 1 (n=45). Dix-sept patients avaient un OMS à 2 (21.2%), 9 un OMS à 3 (11.2%), 7 un OMS à 0 (8.8%) et 2 un OMS à 4 (2.5%). L'indice de Karnofsky moyen était de 70.8% (écart-

type=21.58). L'IMC moyen était de 26.8 kg/m² (14 à 50 kg/m²). Vingt-neuf patients présentaient une anomalie à l'examen neurologique avec dans 37.9% des cas des signes de compression médullaire (n=11) et dans 62.1% des cas une compression radiculaire (n=18). De plus, 93% des patients présentaient des douleurs avec une moyenne des douleurs à 4.9/10 (écart-type=3.04). Dans 40% des cas, ils présentaient un amaigrissement et dans 51% des cas une altération de l'état général. Enfin, dans 6% des cas l'examen clinique orientait vers le cancer primitif, comme par exemple la palpation d'une masse ou d'un nodule mammaire.

Afin d'apprécier l'influence du type histologique sur l'état général du patient, nous avons recherché une corrélation entre les types histologiques et le score OMS. Nous avons observé une corrélation statistiquement significative entre le score OMS et le type histologique de la tumeur primitive (p=0.018). De plus, nous avons observé une différence statistiquement significative entre le score OMS du groupe carcinome épidermoïde et celui du groupe hémopathie (p<0.05 ; Figure 1). Les patients présentant une hémopathie avaient un score OMS meilleur que ceux présentant un cancer épidermoïde. Par contre nous n'avons pas observé de corrélation entre l'IMC ou la présence d'une AEG et le type histologique de la tumeur avec respectivement p=0.720 et p=0.514.

Figure 1 : Moyennes des scores OMS en fonction du type histologique de la tumeur primitive



3- Données de la TEP

Dans 45% des cas, les lésions osseuses mises en évidence sur la TEP au ^{18}F FDG, étaient multiples (supérieur à 3 lésions) et dans 31% des cas uniques. Chez 21% des patients, on retrouvait 2 ou 3 lésions. Enfin, 3 patients présentaient des lésions hypermétaboliques sans traduction scannographique. Le site le plus fréquent des métastases osseuses détectées en TEP était le rachis (79% des cas). Les lésions osseuses détectées sur le scanner de la TEP étaient réparties comme suit : 32% de lésions cervicales, 55% de lésions dorsales, 52% de lésions lombaires, 28% de lésions sacrées, 47% de lésions du bassin et 62% de lésions périphériques. Chez 19% des patients, il était détecté une lésion osseuse fracturaire. Les lésions scannographiques étaient lytiques dans 89% des cas, mixtes dans 4% des cas et condensantes dans 8% des cas. Les moyennes des SUVmax des lésions osseuses sont décrites dans le tableau 3. Dans 56% des cas, la TEP au ^{18}F FDG orientait vers le cancer primitif. Les moyennes des SUVmax des tumeurs primitives sont décrites dans le tableau 4. La moyenne des SUVmax des métastases osseuses était plus élevée que celle des tumeurs primitives (11.75 *versus* 9.25 ; *paired t-test* $p=0.005$; Figure 2).

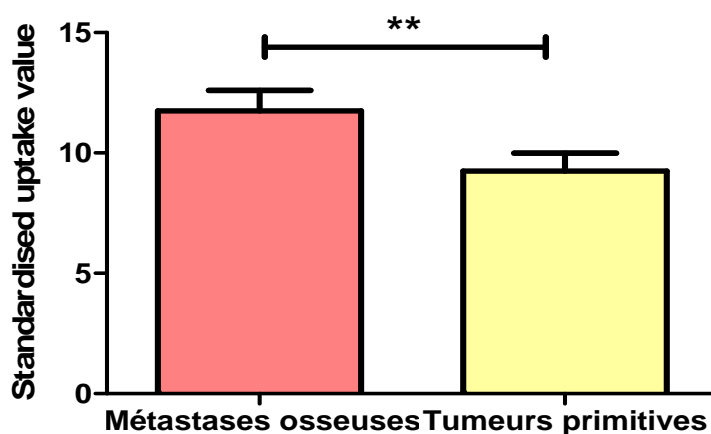
Tableau 3 : Description des SUVmax des lésions osseuses

	TEP au ^{18}F FDG réalisée à Lille	TEP au ^{18}F FDG réalisée à Amiens
SUVmax des lésions osseuses	11.37 ± 7.02 [0-33.8]	16.51 ± 12.36 [0-38.1]
SUVmax de la lésion osseuse biopsiée	9.93 ± 6.21 [0-33.8]	16.25 ± 12.38 [0-38.1]

Tableau 4 : Description des SUVmax des tumeurs primitives présumées

	TEP au ^{18}F FDG réalisée à Lille	TEP au ^{18}F FDG réalisée à Amiens
SUVmax des lésions primitives	9.33 ± 5.48 [2.2-31.1]	8.56 ± 2.55 [5.55-12.1]

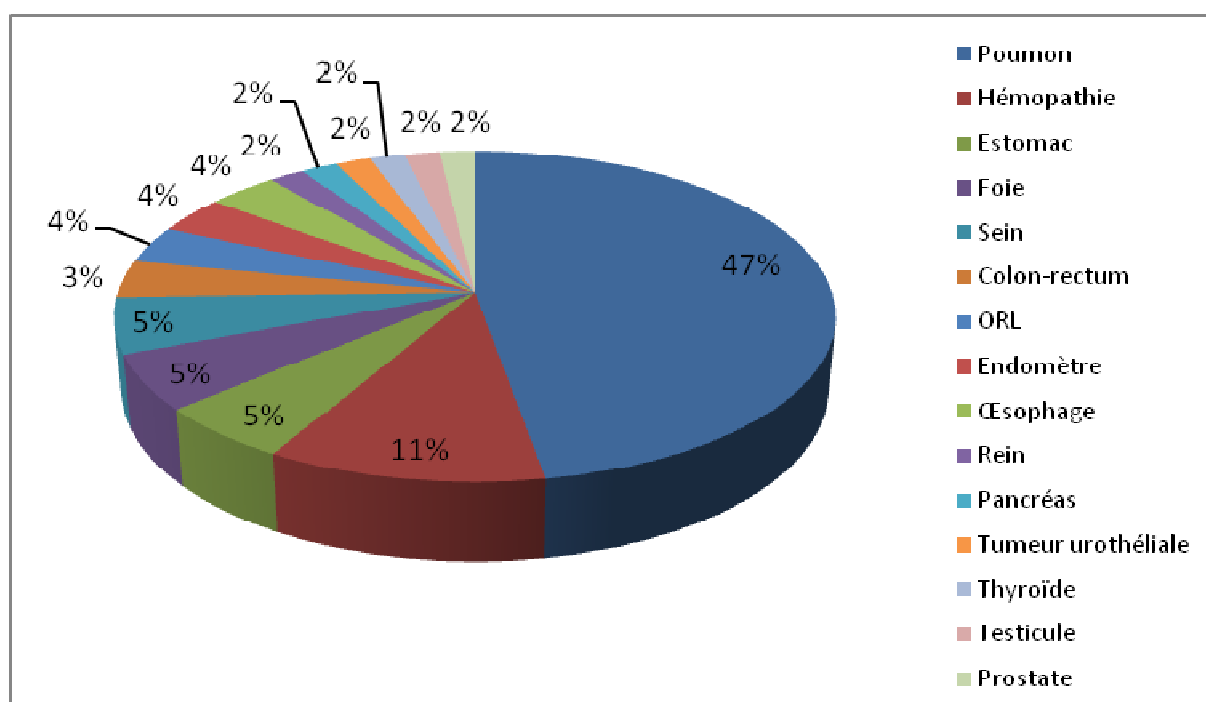
Figure 2 : Comparaison des SUVmax entre les métastases osseuses et les tumeurs primitives



L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de la rentabilité de la TEP au ¹⁸F DG dans la recherche de la tumeur primitive. Devant une atteinte osseuse unique ou multiple, celle-ci était de 62%. Les localisations des tumeurs primitives présumées sont décrites dans la figure 3. La sensibilité et la spécificité de la TEP au ¹⁸F DG dans la recherche de la tumeur primitive étaient respectivement de 65.4% et 42.1% dans notre étude.

Concernant le bilan d'extension, la TEP au ¹⁸F DG retrouvait des métastases ganglionnaires dans 60% des cas et des métastases viscérales dans 47% des cas.

Figure 3 : Localisations des tumeurs primitives présumées à la TEP au ¹⁸F DG



Nous avons observé une corrélation statistiquement significative entre la SUVmax de la lésion primitive présumée et le type histologique ($p=0.003$). De plus, nous avons observé une différence statistiquement significative concernant la SUVmax de la tumeur primitive entre les groupes « adénocarcinome » et « carcinome épidermoïde » ($p<0.05$) et entre le groupe « carcinome épidermoïde » et le groupe « autre » ($p<0.01$) avec une SUVmax de la tumeur primitive plus élevée en cas de carcinome épidermoïde (Figure 4). Nous avons également observé une corrélation significative entre la SUVmax des lésions osseuses et le type histologique ($p=0.022$) avec une différence statistiquement significative entre le groupe « carcinome épidermoïde » et le groupe « hémopathie » ($p<0.05$; Figure 5).

Figure 4 : Moyennes des SUVmax des tumeurs primitives présumées en fonction du type histologique de la tumeur primitive

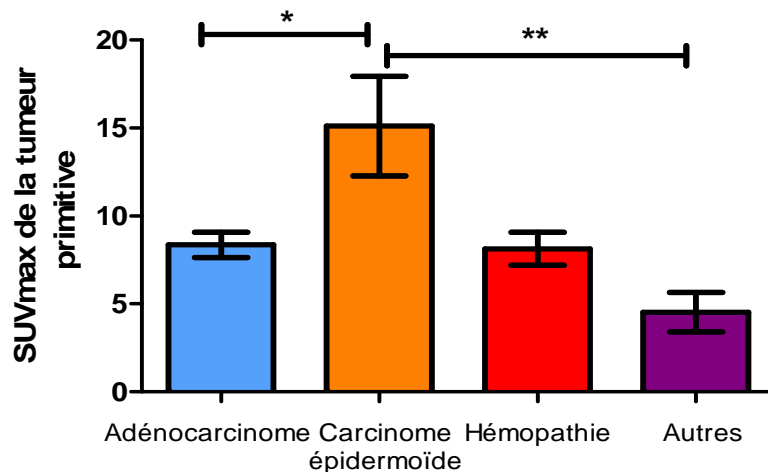
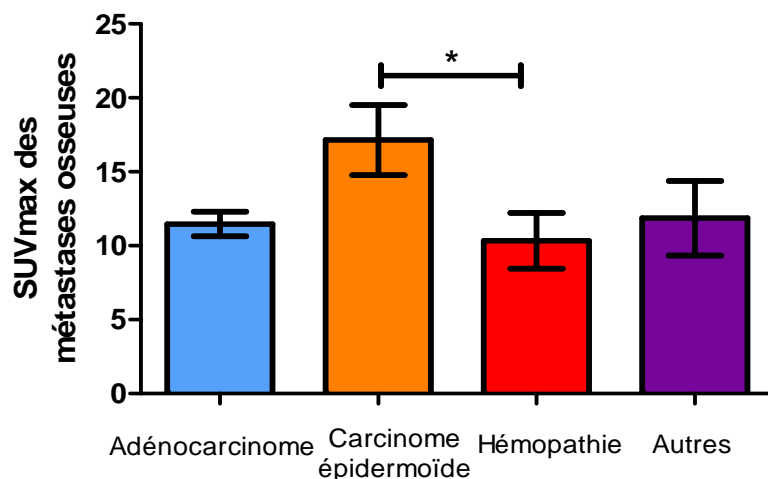


Figure 5 : Moyennes des SUVmax des métastases osseuses en fonction du type histologique de la tumeur primitive



Le coût d'une TEP au ^{18}F FDG est environ de 800 euros. Ce prix reste plus élevé que celui des examens conventionnels :

- IRM du rachis 3 tesla : 272.02 euros
- Scanner du rachis total : 125.78 euros
- Scanner du bassin : 125.78 euros
- Scanner TAP : 175.78 euros
- Biopsie osseuse sous scanner : 202.58 euros.

4- Données du scanner TAP

Parmi les patients inclus dans l'étude, 84 patients ont bénéficié d'un scanner TAP dans le cadre du bilan de lésions osseuses d'allure secondaire. Dans 28.5% des cas, la lésion osseuse était unique sur le scanner TAP. Dans 26.2% des cas, 2 à 3 lésions osseuses étaient visualisées sur le scanner TAP. Dans 23.8% des cas il y avait plus de 3 lésions osseuses suspectes. Dans 20.2% des cas, aucune lésion osseuse n'était détectée sur le scanner TAP. Enfin pour 1 patient, la présence de lésion osseuse n'a pas pu être évaluée. Le nombre de lésions osseuses détectées par le scanner TAP était concordant avec celui de la TEP au ^{18}F FDG chez 30 patients (35.7%). Des lésions osseuses fracturaires ont été détectées sur 26 scanners TAP.

Concernant la localisation des lésions osseuses, la concordance entre la TEP au ^{18}F FDG et le scanner TAP était moyenne selon le coefficient Kappa de Cohen (Annexe 3) avec une concordance de:

- 0.48 pour les lésions cervicales ($p < 0.0001$)
- 0.59 pour les lésions dorsales ($p < 0.0001$)
- 0.54 pour les lésions lombaires ($p < 0.0001$)
- 0.52 pour les lésions sacrées ($p < 0.0001$)
- 0.44 pour les lésions du bassin ($p < 0.0001$)
- 0.36 pour les lésions périphériques ($p = 0.0002$)

Concernant le type de lésions osseuses, la concordance entre la TEP au ^{18}F FDG et le scanner TAP était également moyenne ou faible selon le coefficient Kappa de Cohen avec une concordance de 0.48 ($p < 0.0001$) pour les lésions lytiques, de 0.26 ($p = 0.020$) pour les lésions mixtes et de 0.53 ($p < 0.0001$) pour les lésions condensantes.

Dans 38% des cas, le scanner TAP orientait vers une tumeur primitive. La rentabilité du scanner TAP était donc moins bonne que celle de la TEP au ^{18}F FDG dans la recherche de la

néoplasie primitive. Les résultats du scanner TAP dans la recherche de la tumeur primitive était concordant à ceux de la TEP au ^{18}F FDG dans 76.25% des cas.

Concernant le bilan d'extension, la concordance entre la TEP au ^{18}F FDG et le scanner TAP pour la recherche de métastases ganglionnaires était moyenne ($\kappa = 0.48$, $p < 0.0001$). La concordance entre la TEP au ^{18}F FDG et le scanner TAP pour la recherche de métastases viscérales était correcte ($\kappa = 0.63$, $p < 0.0001$).

5- Autres examens complémentaires

Soixante-quinze patients ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse. Parmi eux, 64 patients (85.3%) présentaient des lésions axiales avec une concordance de 40% par rapport aux lésions osseuses axiales détectées par la TEP au ^{18}F FDG. Concernant les lésions périphériques, 44 patients (58.6%) présentaient des lésions sur la scintigraphie osseuse avec une concordance de 54.6% par rapport à la TEP au ^{18}F FDG. Au total, pour la recherche de lésions osseuses suspectes de malignité, la scintigraphie osseuse était concordante avec la TEP au ^{18}F FDG dans 25.3% des cas (pour les localisations et le nombre de lésions osseuses).

Soixante-douze patients ont bénéficié d'une IRM rachidienne. Pour la détection de lésions osseuses suspectes de malignité, l'IRM était concordante avec la TEP au ^{18}F FDG dans 47.2% des cas.

Un bilan sénologique a été réalisé chez 21 patients et a permis d'orienter la recherche de la tumeur primitive dans 23.8% des cas.

Le nombre moyen d'examens réalisés pour évaluer le risque fonctionnel osseux était de 1.62 ± 0.75 (0 à 3). Le nombre moyen d'examens réalisés en plus de la TEP au ^{18}F FDG et du scanner TAP était de 2.27 ± 1.36 (0 à 6).

Les anomalies biologiques retrouvées chez les patients sont décrites sur la figure 6. Chez 56 patients, des marqueurs tumoraux à visée diagnostique ont été demandés. Dans 32% des cas, ces marqueurs étaient élevés mais les résultats n'étaient concordants avec la TEP au ^{18}F FDG que dans 9% des cas.

Nous avons recherché une corrélation entre les paramètres biologiques et la SUVmax des métastases osseuses (MO), la présence ou non d'une fracture au scanner TAP, le nombre de métastases osseuses (unique, entre 2 et 3 ou supérieur à 3) à la TEP et le type histologique (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, hémopathie ou autres) de la tumeur primitive. Les résultats sont présentés dans le tableau 5. Nous avons observé une corrélation significative entre la présence ou non d'une thrombocytose et la présence ou non d'une fracture au scanner TAP ($p = 0.046$). Nous avons également observé une corrélation entre la présence d'un

syndrome inflammatoire biologique et le type histologique ($p=0.031$). Enfin, nous avons observé une corrélation hautement significative entre la présence d'un pic à l'électrophorèse et le diagnostic d'hémopathie ($p=0.0001$).

Figure 6 : Répartition des anomalies biologiques

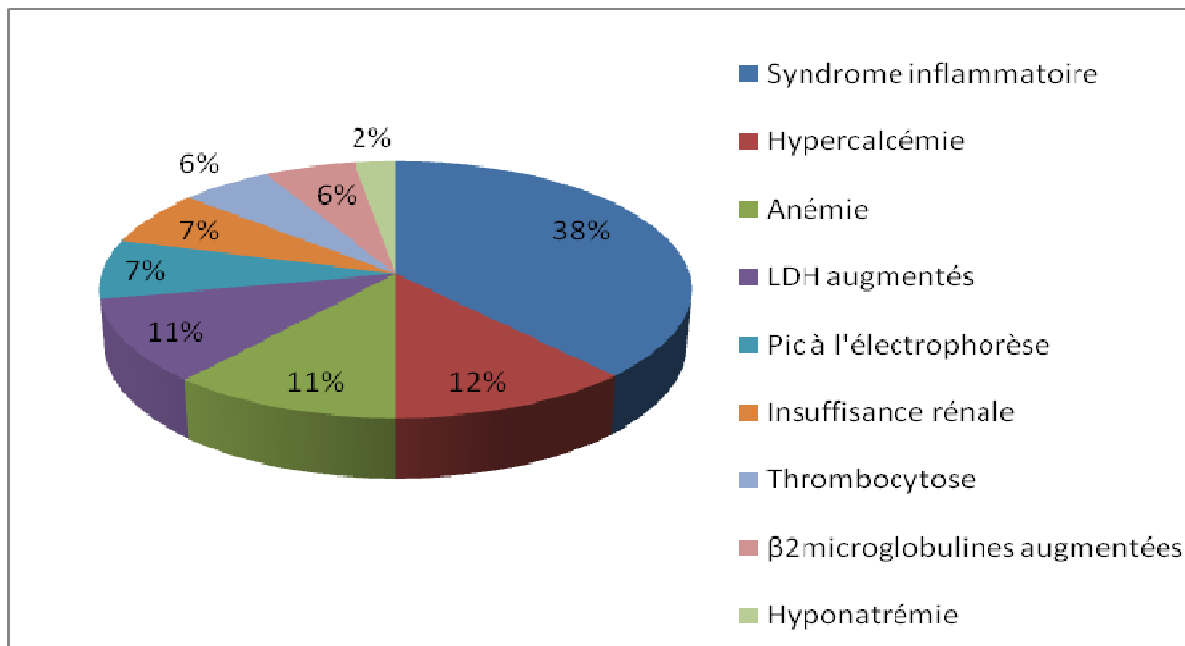


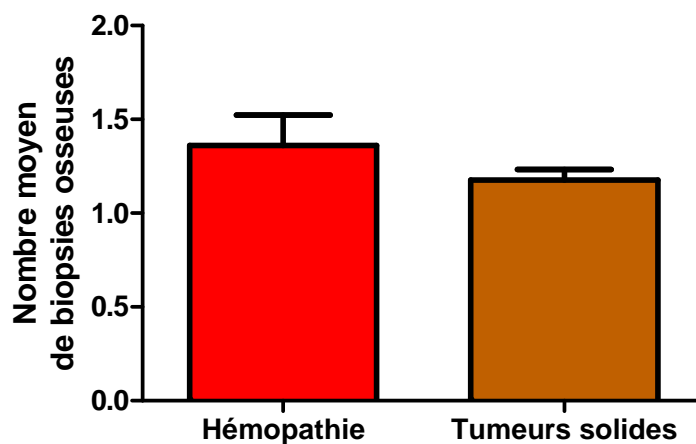
Tableau 5 : Résultats des corrélations entre les paramètres biologiques et les caractéristiques des métastases osseuses et le type histologique de la tumeur primitive.

	Hypercalcémie	Hyponatrémie	Anémie	Thrombocytose	Syndrome inflammatoire	Insuffisance rénale
SUVmax MO	$p=0.716$	$p=0.138$	$p=0.864$	$p=0.161$	$p=0.113$	$p=0.747$
Nombre de MO	$p=0.159$	$p=1$	$p=0.178$	$p=0.390$	$p=0.059$	$p=0.415$
Fracture	$p=0.755$	$p=1$	$p=0.525$	$p=0.046$	$p=0.746$	$p=0.440$
Histologie	$p=0.249$	$p=0.338$	$p=0.714$	$p=0.171$	$p=0.031$	$p=0.542$

6- Biopsies osseuses

Enfin, 85% des patients ont bénéficié d'une biopsie osseuse. Dans 78.9% des cas, la biopsie était réalisée par voie percutanée sous contrôle radiologique et dans 21.1% des cas par voie chirurgicale. En moyenne, 1.23 biopsies ont été réalisées par patient (de 1 à 4 biopsies par patient). Nous avons comparé le nombre moyen de biopsies réalisées entre les patients présentant une hémopathie et ceux avec une tumeur solide (Figure 7). Nous n'avons pas observé de différence significative entre les 2 groupes ($p=0.18$).

Figure 7 : Nombre moyen de biopsies osseuses réalisées en fonction du type de tumeur

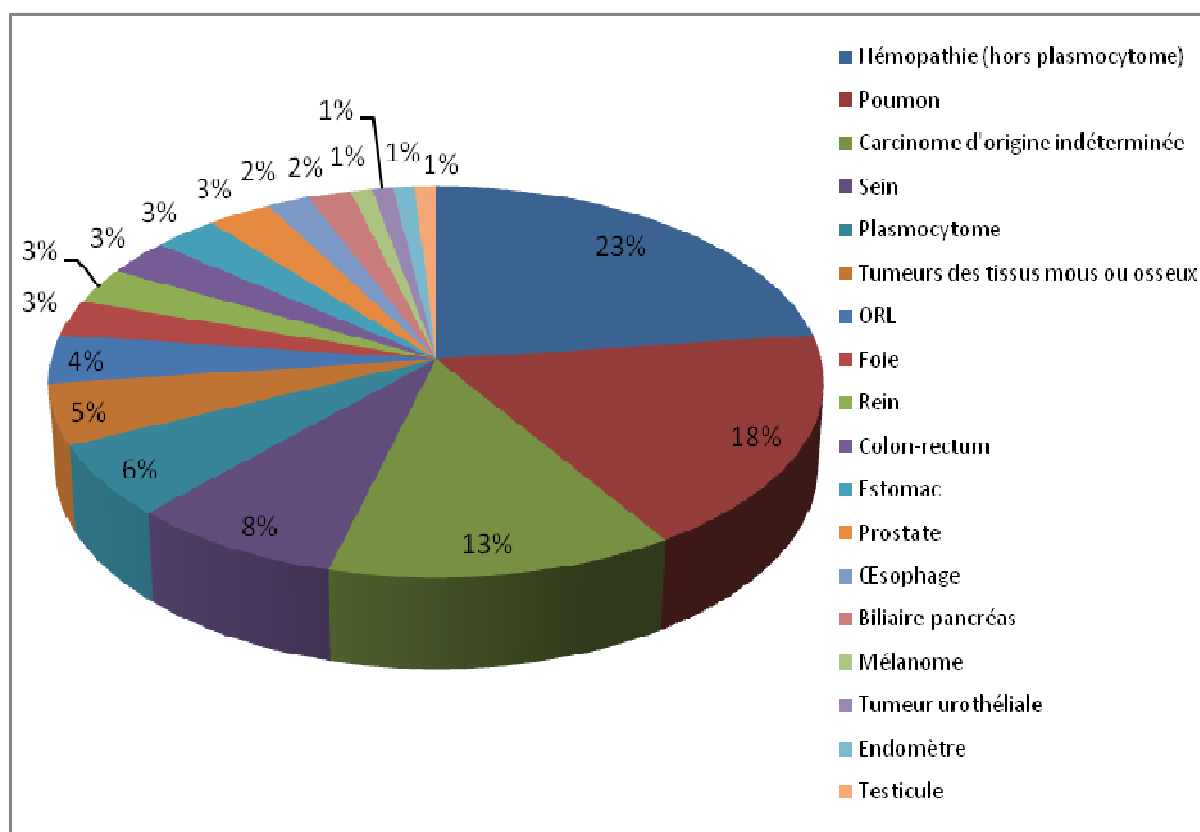


Parmi les patients ayant bénéficié d'une biopsie osseuse, l'analyse anatomopathologique de la biopsie osseuse permettait d'orienter vers le type histologique de la néoplasie primitive dans 91.7% des cas. Concernant l'orientation vers le diagnostic de la tumeur primitive, les résultats anatomopathologiques de la biopsie osseuse étaient concordants avec ceux de la TEP au ^{18}F FDG dans 51.8% des cas et dans 45.1% des cas avec ceux du scanner TAP.

Enfin, 64 patients ont bénéficié d'une biopsie d'organe à visée diagnostique. Dans 68% des cas, l'analyse anatomopathologique de la biopsie osseuse était concordante avec celle de la biopsie d'organe. Dans les autres cas, soit le prélèvement n'était pas interprétable, soit l'analyse anatomopathologique ne permettait pas d'orienter vers un organe précis.

A l'issue de l'ensemble du bilan réalisé à visée diagnostique, la tumeur primitive était identifiée dans 87% des cas. Dans les 13% des cas restants, le type histologique de la tumeur était identifié mais la tumeur primitive n'était pas retrouvée. La répartition des tumeurs primitives lors du diagnostic final est décrite sur la figure 8.

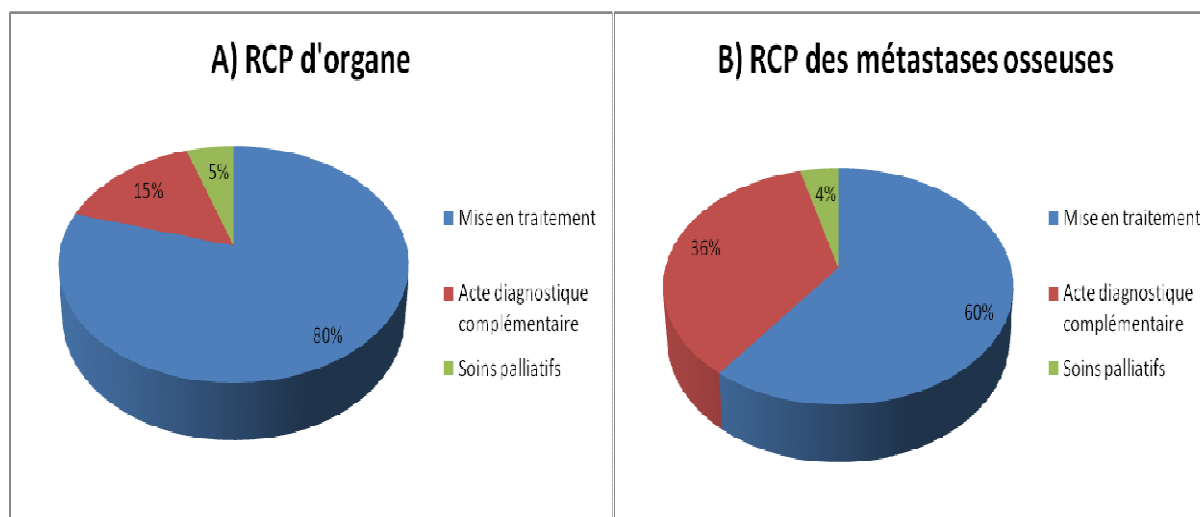
Figure 8 : Localisations des tumeurs primitives au diagnostic final



7- Réunion de concertation pluridisciplinaire

Les dossiers des patients ont été présentés dans 59% des cas en RCP d'organe et dans 73% des cas en RCP des métastases osseuses et des localisations secondaires des hémopathies. Les propositions de ces RCP sont présentées sur la figure 9.

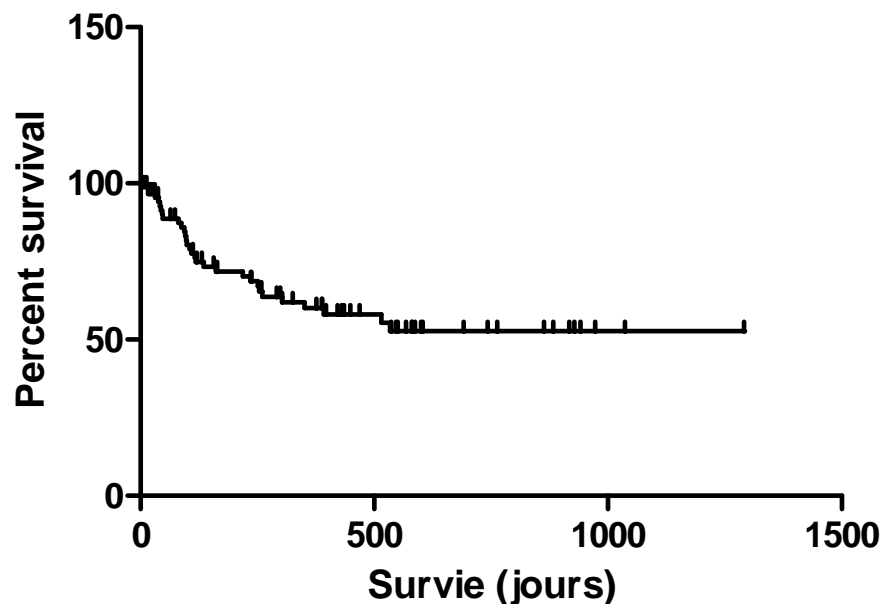
Figure 9 : Propositions des RCP d'organe (A) et des métastases osseuses (B)



8- Étude de survie

Au moment du recueil des données de cette étude, la date du décès était connue pour 31% des patients. Pour ces patients, la médiane de survie entre la date de réalisation de la TEP au ^{18}F FDG et la date du décès était de 3.5 mois (de 0.1 à 12 mois). Parmi ces patients décédés, 17 patients présentaient un adénocarcinome, 5 un carcinome épidermoïde, 2 une hémopathie et 6 patients un autre type de tumeur. Lors du recueil de données, 43% des patients étaient soit en cours de traitement soit en rémission et donc en surveillance simple. Enfin, 26% des patients ont été transférés dans un autre centre pour la suite de leur prise en charge et ont donc été perdus de vue. La figure 10 décrit la survie de l'ensemble des patients.

Figure 10 : Courbe de Kaplan-Meier de survie globale de l'ensemble des patients

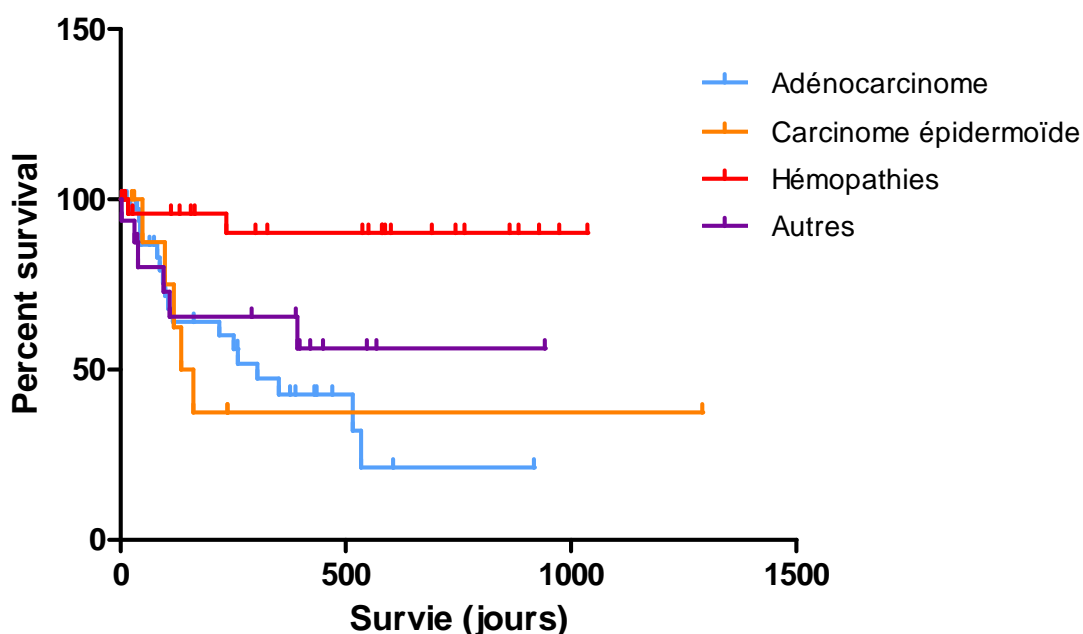


Pour l'ensemble des patients, nous avons observé une corrélation hautement statistiquement significative entre le diagnostic histologique de la tumeur primitive et la survie des patients (corrélation Spearman $p < 0.0001$; Tableau 6). De plus, nous avons observé une différence statistiquement significative entre les courbes de survie des patients en fonction des 4 types histologiques (Log-rank test $p = 0.0032$; Figure 11).

Tableau 6 : Corrélation entre la survie des patients et le type histologique

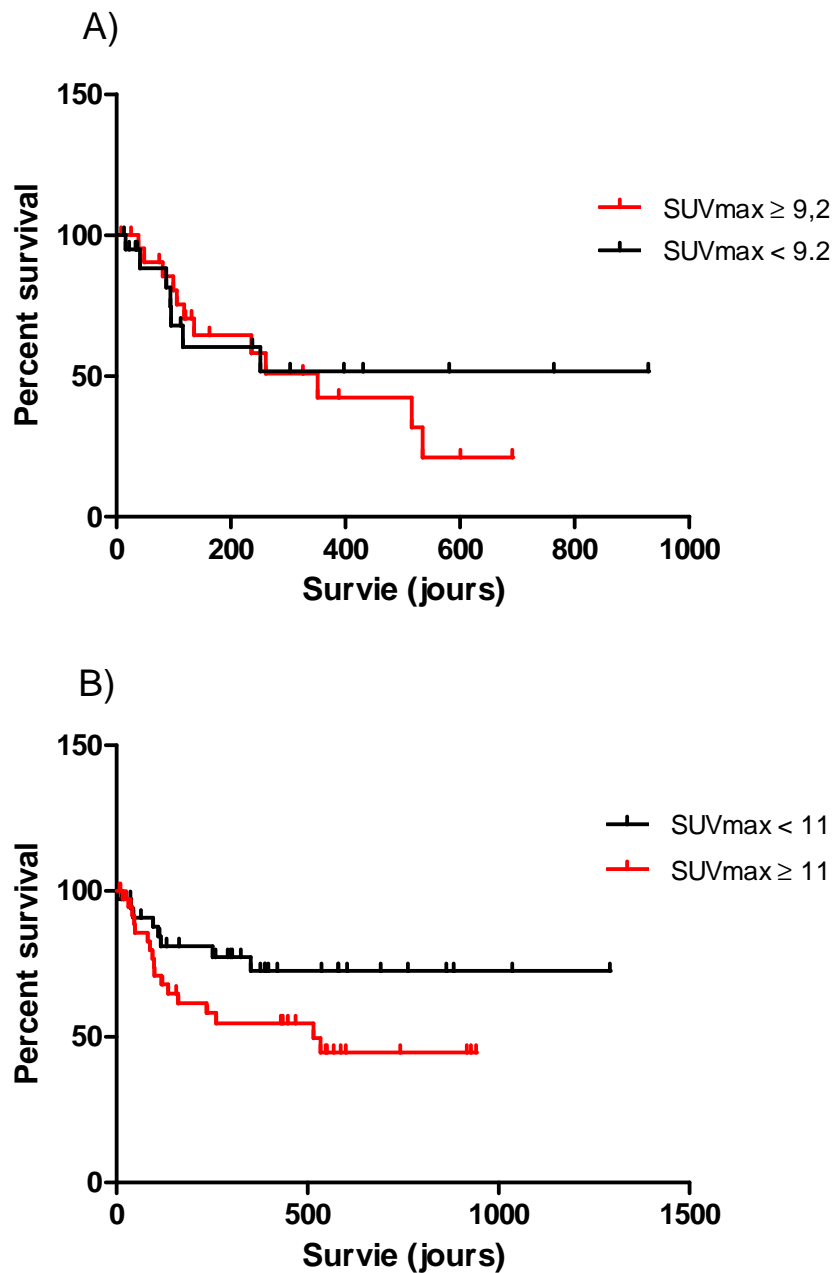
	Adénocarcinome	Carcinome épidermoïde	Hémopathies	Autres
Coefficient de Spearman	- 0.9952	- 0.9644	- 0.8833	- 0.9600
Intervalle de confiance 95%	-0.9976 ; -0.9901	-0.9906 ; -0.8699	-0.9454 ; -0.7595	-0.9862 ; -0.8867
Valeur de p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Figure 11 : Courbes de survie des patients en fonction du type histologique



La médiane des SUVmax des tumeurs primitives était de 9.2 et celle des métastases osseuses de 11. Nous n'avons pas observé de différence significative entre la survie des patients ayant une SUVmax de la tumeur primitive présumée supérieure ou égale à 9.2 et ceux avec une SUVmax inférieure à 9.2 (log-rank test $p=0.6604$; Figure 12A). Nous n'avons pas non plus observé de différence significative entre la survie des patients et la SUVmax des métastases osseuses mais nous avons observé une tendance selon laquelle les patients avec une SUVmax des MO supérieure ou égale à 11 ont une survie plus faible que les autres (log-rank test $p=0.0614$; Figure 12B).

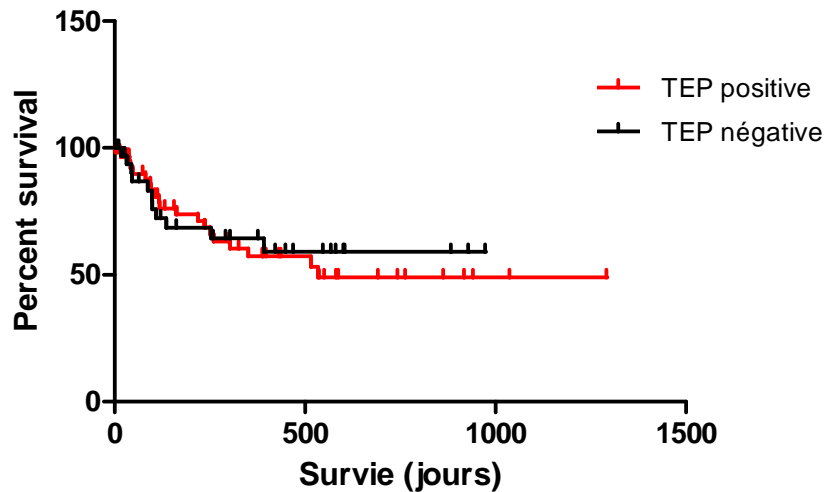
Figure 12 : Courbes de survie des patients en fonction de la SUVmax de la tumeur primitive présumée (A) et des métastases osseuses (B) à la TEP au ^{18}F FDG.



Nous n'avons pas observé de différence entre la survie des patients dont la TEP au ^{18}F FDG était positive dans la recherche de la tumeur primitive et celle des patients avec une TEP au ^{18}F FDG négative (log-rank test $p=0.7597$; Figure 13). Pour les patients décédés, la médiane de survie était de 4 mois dans le groupe de patients pour lesquelles la TEP au ^{18}F FDG était positive pour la recherche de la tumeur primitive contre 3.5 mois dans le groupe avec la TEP négative. Nous n'avons pas pu rechercher une différence entre la survie des patients chez

qui l'ensemble des examens avait retrouvé la tumeur primitive et ceux chez qui était posé le diagnostic de carcinome d'origine indéterminée (CUP) en raison du trop faible effectif dans le deuxième groupe.

Figure 13 : Courbes de survie en fonction des résultats de la TEP au ^{18}F FDG dans la recherche de la tumeur primitive.

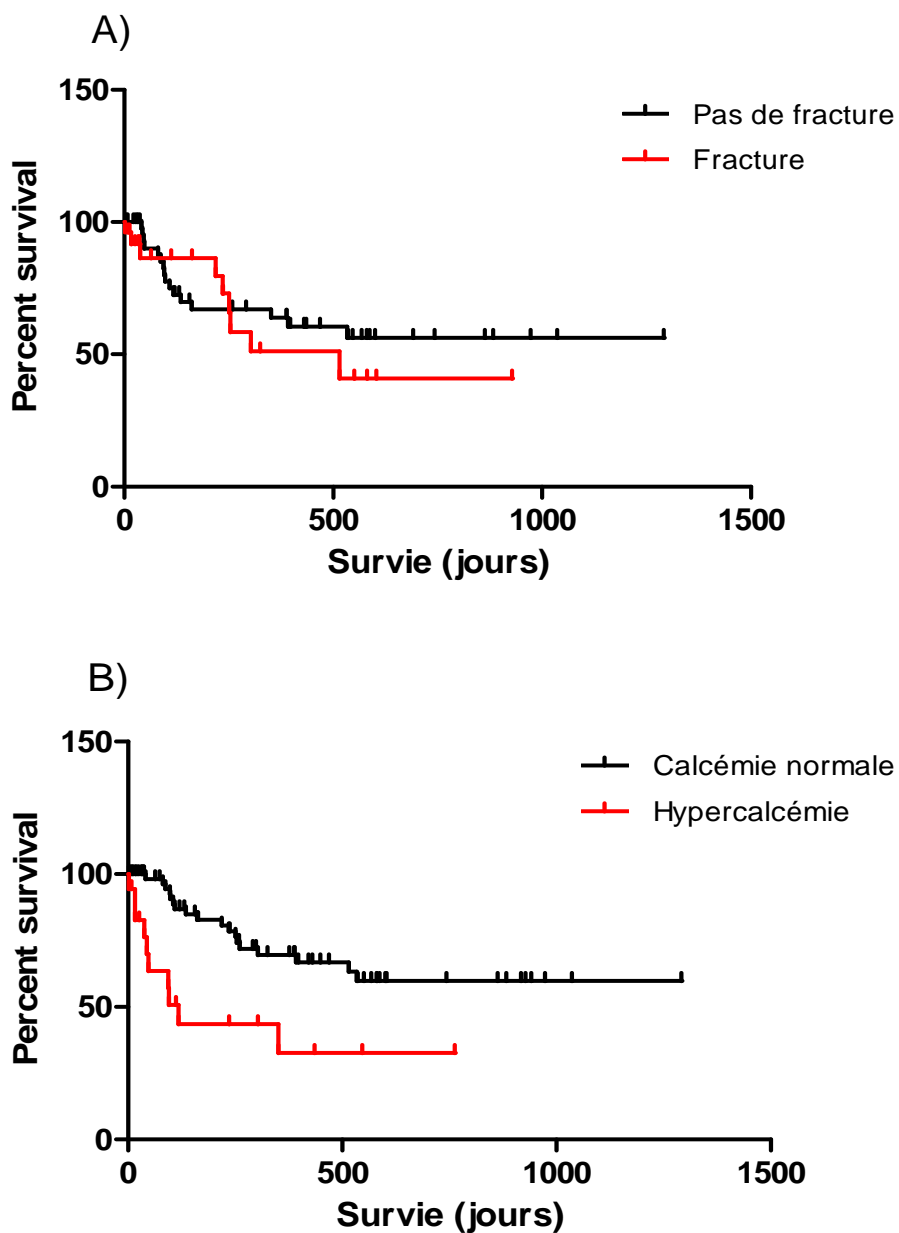


Les patients porteurs de lésions osseuses sont à risque de présenter des complications osseuses définies dans la littérature sous le terme de SRE (*Skeletal-related events*) et comprenant : la survenue d'une fracture ou d'une compression neurologique, l'apparition d'une hypercalcémie et le recours à la chirurgie ou à la radiothérapie. Cette définition rassemble à la fois de vraies complications osseuses (hypercalcémie, fractures et compressions neurologiques) et les traitements de celles-ci. Ce critère SRE a été établi pour évaluer l'efficacité des molécules anti-résorptives osseuses. Cependant notre étude portant sur l'évaluation d'une technique d'imagerie, nous n'avons retenu que les complications fonctionnelles des MO et non leurs conséquences thérapeutiques. Pour l'ensemble des patients, nous avons donc recherché une corrélation entre la survie et la survenue de vrais événements squelettiques osseux: fracture, hypercalcémie et complications neurologiques. Nous n'avons pas observé de corrélation entre la survie et la survenue d'une fracture (log-rank test $p=0.4878$; Figure 14A). Par contre, nous avons observé une différence hautement significative entre la survie des patients présentant une hypercalcémie et celle des patients avec une calcémie normale (log-rank test $p=0.0016$; Figure 14B) avec une médiane de survie de 118 jours dans le groupe « hypercalcémie ». Nous avons également observé une différence hautement significative entre la survie des patients présentant un déficit neurologique et celle

des patients avec un examen neurologique normal (log-rank test $p=0.0002$; Figure 14C) avec une médiane de survie de 105 jours dans le groupe présentant une complication neurologique.

Nous n'avons pas observé de corrélation entre la survie des patients et le nombre de lésions osseuses (unique, 2-3 lésions, multiple) détectées par la TEP au ^{18}F FDG (log-rank test $p=0.3525$; Figure 15A), ni avec la localisation des lésions osseuses (axiales/périphériques) (log-rank test $p=0.9241$; Figure 15B).

Figure 14 : Courbes de survie en fonction de la survenue d'un évènement squelettique osseux : fracture (A), hypercalcémie (B) et complication neurologique (C).



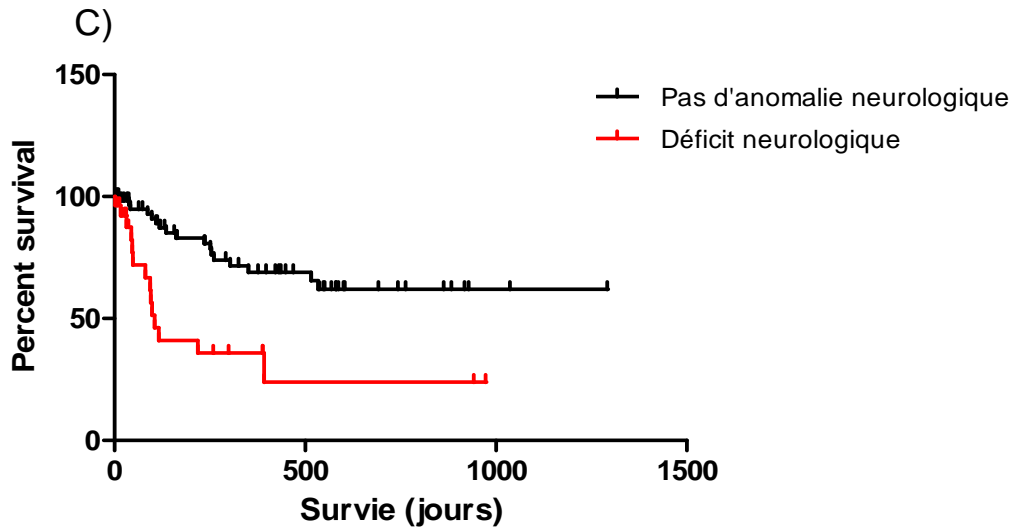
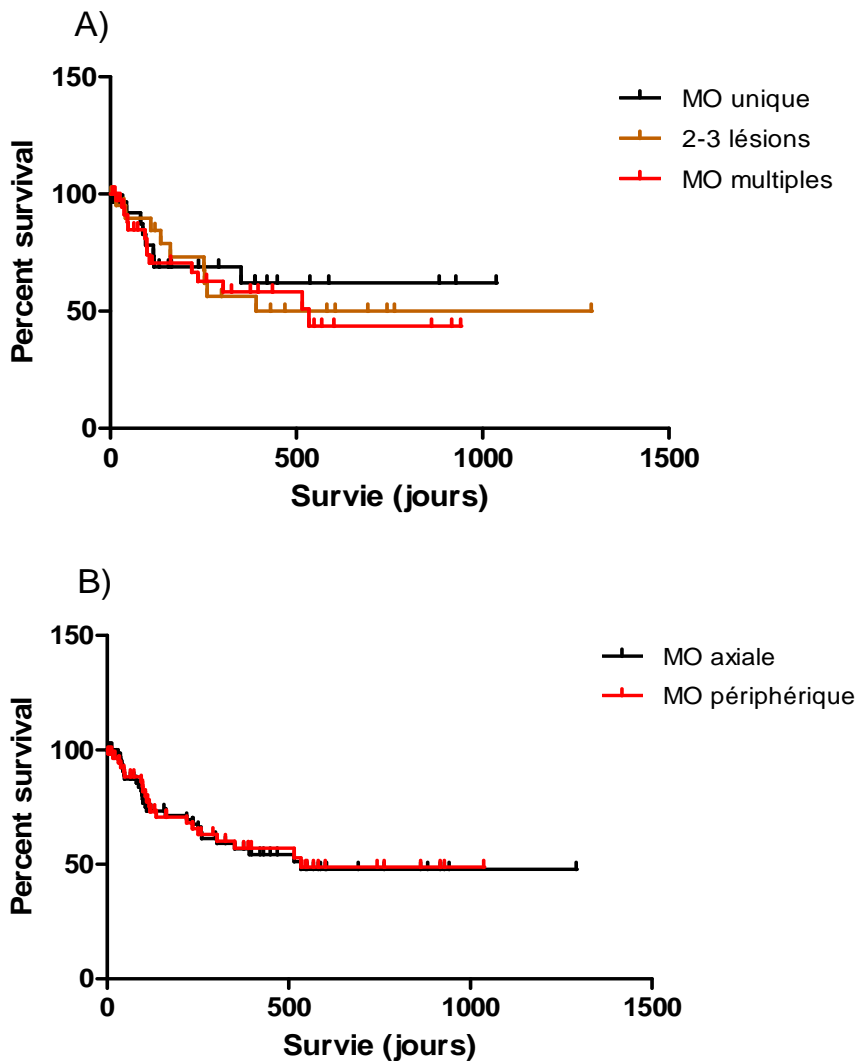
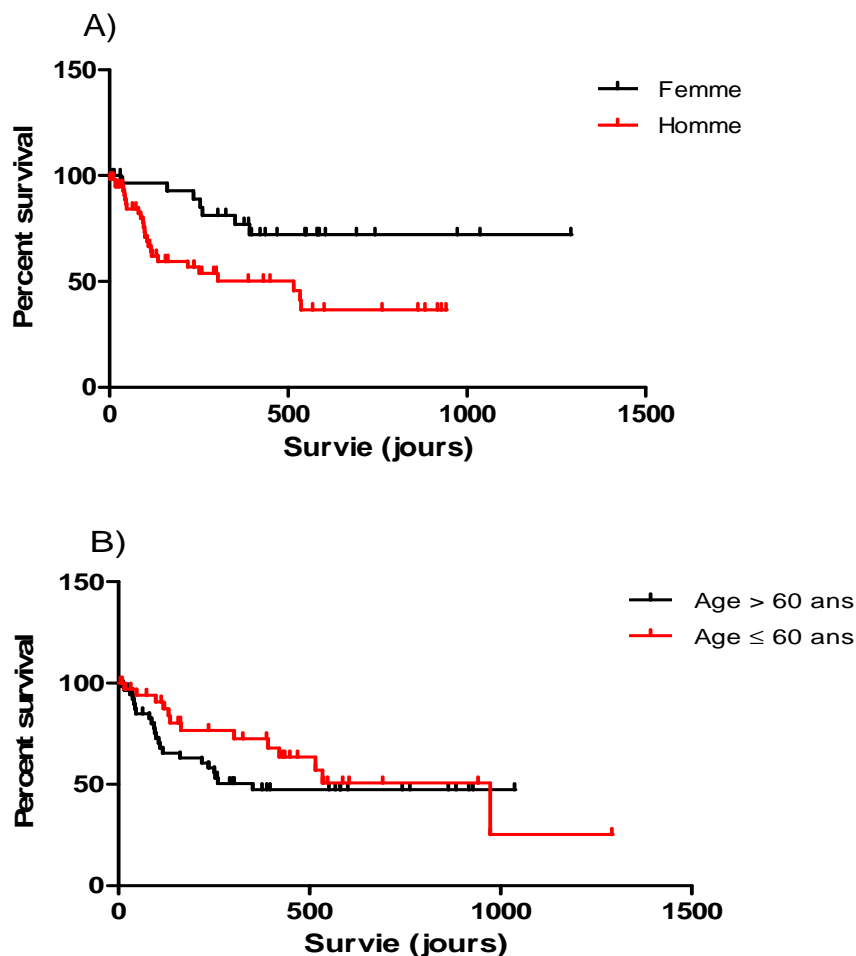


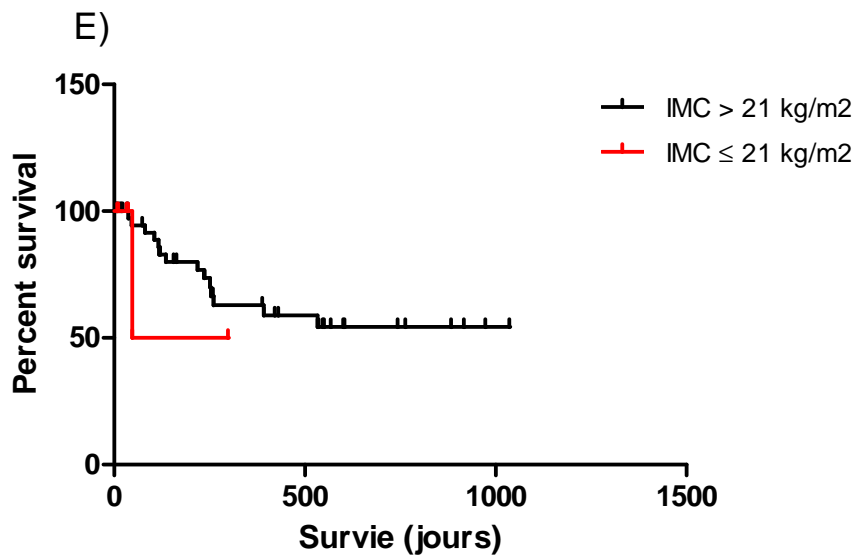
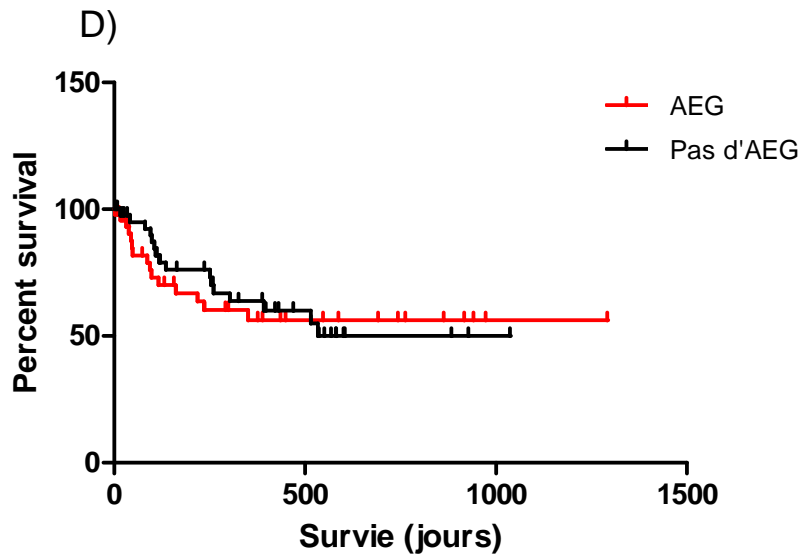
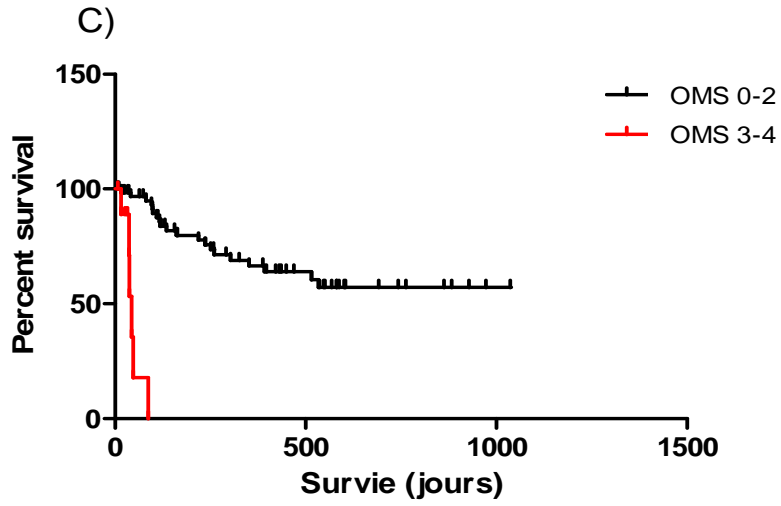
Figure 15 : Courbes de survie en fonction du nombre (A) et de la localisation (B) des métastases osseuses à la TEP au ^{18}F FDG



Concernant les paramètres cliniques, nous avons observé une différence hautement significative entre la survie des femmes et celle des hommes (log-rank test $p=0.0053$; Figure 16A) avec une survie plus faible chez les hommes (médiane de survie 515 jours). Par contre nous n'avons pas observé de corrélation statistiquement significative entre l'âge et la survie des patients (log-rank test $p=0.241$; Figure 16B). Nous avons observé une différence hautement significative entre la survie des patients avec un score OMS compris entre 0 et 2 et celle des patients avec un score OMS de 3 ou 4 (log-rank test $p<0.0001$; Figure 16C) avec une médiane de survie plus faible dans le groupe de patients avec un score OMS de 3 ou 4 (44 jours). Nous n'avons pas observé de corrélation entre la présence ou non d'une AEG et la survie des patients (log-rank test $p=0.705$; Figure 16D). Enfin, nous n'avons pas observé de différence significative entre la survie des patients avec un IMC inférieur ou égal à 21 kg/m^2 et celle des patients avec un IMC supérieur à 21 kg/m^2 (log-rank test $p=0.5273$; Figure 16E).

Figure 16 : Courbes de survie en fonction des caractéristiques cliniques des patients : sexe (A), âge (B), score OMS (C), altération de l'état général (D) et IMC (E)





IV- DISCUSSION

Afin d'identifier les patients pouvant être inclus dans notre étude nous avons analysé les dossiers de l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une TEP au ^{18}F FDG demandée par les services de rhumatologie d'Amiens et de Lille. Ainsi 100 patients ont été inclus et 158 patients ont été exclus. L'objectif de notre étude étant d'évaluer l'intérêt de la TEP au ^{18}F FDG dans la prise en charge de métastases osseuses révélatrices, nous avons exclu les patients ayant bénéficié d'une TEP au ^{18}F FDG dans le cadre du bilan d'extension d'une tumeur primitive connue, dans le cadre de la recherche de la tumeur primitive en cas de métastases viscérales sans métastases osseuses et les patients ayant bénéficié d'une TEP au ^{18}F FDG dans le cadre d'une pathologie non néoplasique. Ces derniers représentaient la majorité des patients exclus. Il est à noter qu'en dehors des indications oncologiques bien documentées pour lesquelles la TEP au ^{18}F FDG est essentiellement utilisée, la TEP a un intérêt dans l'exploration des pathologies infectieuses et inflammatoires. Il est indispensable de rappeler que le ^{18}F FDG se concentre également au niveau des foyers inflammatoires. En effet, l'augmentation de la consommation de glucose par les cellules est la traduction d'une augmentation du métabolisme cellulaire mais n'est pas systématiquement synonyme de malignité. Il a été montré que le ^{18}F FDG s'accumule dans les granulocytes et les lymphocytes activés ainsi que dans les macrophages. Ces dernières années, l'utilisation de la TEP au ^{18}F FDG a dépassé le domaine de l'oncologie et a trouvé sa place dans l'arsenal des examens complémentaires à la disposition du rhumatologue [46,47]. Parmi les indications non néoplasiques de prescriptions de la TEP au ^{18}F FDG, la recherche d'arguments de faveur d'une vascularite était majoritaire (23.4% des dossiers exclus). Ce résultat est concordant avec la pratique clinique actuelle en rhumatologie. En effet, la TEP au ^{18}F FDG a montré son efficacité dans le dépistage des atteintes des vaisseaux de gros calibre (aorte, troncs supra-aortiques) dans la maladie de Horton. De plus, la TEP au ^{18}F FDG permet de suivre l'évolution des patients sous corticothérapie. Dans la maladie de Takayasu, les anomalies observées à la TEP au ^{18}F FDG semblent plus précoces que celles observées au scanner ou à l'IRM. Une autre indication non néoplasique de prescriptions de la TEP au ^{18}F FDG par les services de rhumatologie était le bilan de polyarthralgies ou d'une polyarthrite (6.3%). Dans la polyarthrite rhumatoïde, les synovites fixent le ^{18}F FDG et les performances de la TEP semblent identiques à celles de l'IRM ou de l'échographie. De plus, le degré de fixation du ^{18}F FDG pourrait avoir une valeur pronostique en identifiant les formes agressives. Chez 8.8% des patients exclus, l'indication était la recherche d'un foyer infectieux profond. La TEP au ^{18}F FDG a en effet montré son

intérêt dans la recherche de foyers infectieux profonds des parties molles mais également de foyers infectieux osseux (ostéomyélite, spondylodiscite). Enfin, 8 patients avaient bénéficié d'une TEP au ^{18}F FDG dans le bilan de fractures atypiques. La distinction entre fracture ostéoporotique ou métastatique peut parfois être difficile et notamment au niveau vertébral. Si la fixation du ^{18}F FDG peut être accrue au niveau des sites fracturaires, quelle que soit leur nature, il semble que l'intensité de fixation des fractures ostéoporotiques récentes soit plus faible que celle des fractures sur os pathologiques. La TEP au ^{18}F FDG trouve donc une place de plus en plus importante en rhumatologie dans l'évaluation des maladies inflammatoires et infectieuses.

En cancérologie, la TEP au ^{18}F FDG est incontournable dans le bilan diagnostique, d'extension et d'évaluation thérapeutique de nombreux cancers. Cependant sa place en cas de lésions osseuses révélatrices n'avait pas été jusqu'alors étudiée, alors que cette situation est fréquente en rhumatologie.

Les caractéristiques démographiques des patients inclus dans notre étude (*sex ratio* de 2 hommes pour une femme et moyenne d'âge de 62.4 ans) sont comparables à celles d'autres séries [16,20,48,49]. Cependant, le pourcentage de femme dans notre étude est plus important que celui retrouvé dans des séries plus anciennes [15]. Ceci peut être expliqué par l'augmentation du nombre de cancer du poumon chez la femme, avec une augmentation moyenne de son incidence de 5% par an depuis 1980 [1]. Les patients inclus dans notre étude étaient plutôt en bon état général (65% des patients présentaient un score OMS ≤ 1), comparativement à ceux d'une autre étude récente (22% avec un score OMS ≤ 1) [50]. Parmi les manifestations cliniques révélatrices de métastases osseuses, le signe clinique le plus fréquent reste la douleur localisée (93% des patients dans notre série) [48]. Dans notre série, près de 30% des patients présentaient des anomalies neurologiques et dans deux tiers des cas à type de radiculalgies. Ces mêmes anomalies de l'examen clinique sont retrouvées dans une série plus ancienne ayant porté sur des patients hospitalisés en rhumatologie entre 1989 et 1996 [15]. Concernant les lésions osseuses, la localisation principale des métastases osseuses dans notre étude était le rachis, comme retrouvé dans une étude rétrospective récente [50]. Nos résultats montrent que la localisation rachidienne la plus fréquente était le rachis dorsal (55%) devant le rachis lombaire (52%) et le rachis cervical (32%), comme décrit dans la littérature [51]. Dans notre étude, 31% des patients présentaient une lésion osseuse unique au scanner de la TEP au ^{18}F FDG, proportion plus élevée que dans d'autres séries [16,52]. Ceci peut être expliqué en partie par la présence dans notre série de 6 patients présentant un plasmocytome. Concernant la SUVmax des métastases osseuses, nous avons observé qu'elle

était plus élevée que celle des tumeurs primitives. Yanagawa et al, avaient observé le même résultat sur une plus petite série [48]. Ce résultat peut être expliqué par le fait que les métastases ont un caractère plus agressif que les tumeurs primitives.

Dans notre étude, la rentabilité de la TEP au ^{18}F FDG dans la recherche de la tumeur primitive en cas de métastases osseuses inaugurales était de 62%. La rentabilité de la TEP au ^{18}F FDG était meilleure que celle du scanner TAP (38%) dont la rentabilité était similaire à celle d'une autre série (40%) ayant porté sur un faible nombre de patients (n=27). Dans cette série comme dans notre étude, certains des patients inclus présentaient des localisations osseuses rachidiennes révélatrices de tumeurs solides et d'hémopathies [49]. Dans une méta-analyse ayant colligé 10 études, la TEP au ^{18}F FDG avait permis de détecter une lésion primitive chez 91 patients (91/221) avec un taux de détection de 41% (24 à 63%) [44]. Cependant ces études portaient sur des patients présentant des métastases uniques dans 91% des cas et qui étaient ganglionnaires ou viscérales dans la majorité des cas. Les métastases osseuses représentaient seulement 11% des cas. Dans la seule étude rétrospective récente portant cette fois-ci sur une cohorte de patients présentant tous des métastases osseuses, la rentabilité de la TEP au ^{18}F FDG dans la recherche de la tumeur primitive était également plus faible (43%) que dans notre série [50]. Cependant, dans cette dernière série, les métastases osseuses n'étaient pas toutes révélatrices. Dans notre série, la sensibilité et la spécificité de la TEP au ^{18}F FDG étaient respectivement de 65.4% et 42.1%. La sensibilité de la TEP au ^{18}F FDG est, dans notre étude, supérieure à celle retrouvée par Yanagawa et al, qui retrouvait une sensibilité de la TEP au ^{18}F FDG de 50% chez des patients présentant des métastases osseuses et des tissus mous [48]. La sensibilité retrouvée dans notre série est similaire à celle retrouvée par Fencl et al (62%), mais dans cette étude peu de patients présentaient des métastases osseuses [27].

La sensibilité de la TEP au ^{18}F FDG varie toutefois d'un type tumoral à l'autre. Elle est par exemple moindre dans les cancers prostatiques ou rénaux et globalement dans les tumeurs faiblement proliférative [53]. Dans notre étude, comme dans beaucoup d'autres [44], la tumeur primitive la plus fréquemment retrouvée à la TEP au ^{18}F FDG (dans 47% des cas) était le cancer pulmonaire connu pour sa fréquence élevée et son caractère ostéophile. Lors du diagnostic final, la tumeur solide la plus fréquemment retrouvée était également le cancer du poumon dans 18% des cas, après les hémopathies (23%), ce qui est concordant avec les données de la littérature [15,16,20,49,50]. Les hémopathies (myélome multiple et lymphomes) étaient souvent exclues dans les précédentes études. Les principaux cancers connus pour être ostéophiles (poumon, sein, rein) sont retrouvés dans notre série à l'exception

du cancer de la prostate qui est peu retrouvé lors du diagnostic final (3% des tumeurs primitives) [9]. Ceci peut-être expliqué par le recrutement de nos patients qui devaient avoir bénéficié d'une TEP au ^{18}F FDG pour être inclus dans l'étude. La sensibilité de la TEP au ^{18}F FDG est faible dans le cadre de métastases osseuses condensantes du cancer de prostate. Le bilan osseux fait plutôt appel à la scintigraphie osseuse ou à la TEP à la choline. La TEP au ^{18}F FDG est donc peu demandée dans ce type de cancer [53]. De plus, le développement de la prévention dans le domaine carcinologique a permis un diagnostic et une prise en charge plus précoces. Les cancers prostatiques et mammaires en ont été les principaux bénéficiaires et cela peut expliquer la faible fréquence de ces 2 néoplasies dans notre série de patients avec métastases osseuses révélatrices [15]. De même, dans notre étude aucun cas de cancer de la thyroïde n'a été diagnostiqué. L'absence de cancer thyroïdien, réputé ostéophile, peut être expliquée par sa relative rareté et par le caractère exceptionnellement révélateur de ses métastases osseuses. Par contre, les cancers digestifs, moins connus pour être métastatiques au site osseux, représentent une partie importante des tumeurs retrouvées au terme du bilan (13% des cas). Une des hypothèses pouvant expliquer ces résultats est le développement de nouvelles thérapeutiques allongeant la survie des patients et donc la possibilité pour ces cancers de développer des métastases osseuses [54-56].

La TEP au ^{18}F FDG est plus sensible que la scintigraphie osseuse dans les métastases osseuses ostéolytiques ou mixtes mais les métastases condensantes échappent souvent à la détection [53,57]. Dans notre série, les métastases osseuses étaient majoritairement ostéolytiques (89% des cas). Seul 8% (n=8) des patients présentaient des lésions condensantes à la TEP au ^{18}F FDG. Du fait du design de notre étude (étude rétrospective, absence de protocole établissant un ordre défini d'examens systématiques), nous n'avons pas pu comparer la sensibilité et la spécificité des différents examens complémentaires pour l'identification des métastases osseuses. Cependant, ni le scanner TAP ni la scintigraphie osseuse ne permettaient de détecter plus de lésions osseuses condensantes que la TEP au ^{18}F FDG. Les études ayant comparé la TEP au ^{18}F FDG à la scintigraphie osseuse planaire dans la recherche de métastases osseuses, suggèrent que la sensibilité et la spécificité de la TEP au ^{18}F FDG sont meilleures que celles de la scintigraphie osseuse, et ce d'autant plus si les lésions sont axiales et lytiques ou mixtes [52,58-61]. Pour le cancer de la prostate, l'examen de référence pour rechercher des métastases osseuses reste la scintigraphie osseuse même si la TEP à la fluorine-18-fluorocholine (^{18}F -choline) tend à prendre une place de plus en plus importante à la fois dans le bilan d'extension initiale des cancers de prostate de haut grade mais également pour rechercher des récurrences [62,63]. Concernant les localisations osseuses

des hémopathies, la TEP au ^{18}F FDG remplace de plus en plus souvent la scintigraphie osseuse. De nombreuses études ont démontré l'intérêt de la TEP au ^{18}F FDG dans le bilan diagnostique initial ainsi que pour le suivi après chimiothérapie des lymphomes de haut grade [31,33,38]. En ce qui concerne le myélome multiple, les lésions osseuses échappent à la scintigraphie osseuse du fait de l'absence de réaction ostéoblastique alors que la TEP au ^{18}F FDG a montré une bonne sensibilité et spécificité dans la détection de ces lésions [64]. La TEP au ^{18}F FDG a un intérêt tout particulier dans les formes non sécrétantes de myélome multiple. De plus, il a été montré que la TEP au ^{18}F FDG permettait d'identifier des facteurs de bon et mauvais pronostic et ainsi les patients à haut risque [65-67]. Enfin, elle permet d'adapter la prise en charge thérapeutique de ces patients [67].

Concernant le bilan d'extension tumorale, dans notre série, la TEP au ^{18}F FDG contribuait au bilan d'extension en recherchant d'autres métastases osseuses mais également une atteinte métastatique ganglionnaire et viscérale. Des métastases ganglionnaires étaient retrouvées dans 60% des cas et des métastases viscérales dans 47% des cas. Dans une méta-analyse, la TEP au ^{18}F FDG permettait de détecter chez 37% des patients, des sites métastatiques supplémentaires par rapport au bilan conventionnel [44]. Concernant les hémopathies, la TEP au ^{18}F FDG a montré une meilleure sensibilité que le scanner TAP dans le bilan initial d'extension d'un lymphome [46]. L'avantage de la TEP dans cette indication est surtout lié à une meilleure détectabilité des localisations extra-ganglionnaires spléniques et médullaires, présentes dans environ 15% des cas de maladie de Hodgkin et dans 25 à 40% des cas de lymphomes malins non hodgkiniens. La réalisation d'un bilan d'extension précis d'une tumeur primitive est nécessaire pour sa prise en charge thérapeutique adaptée et en ce sens la TEP au ^{18}F FDG a démontré son intérêt dans de nombreux types tumoraux [30-37].

Nous avons observé dans notre série une corrélation significative entre le type histologique (adénocarcinome/ carcinome épidermoïde/ hémopathie/ autres) de la tumeur primitive et la SUVmax de la lésion primitive retrouvée à la TEP au ^{18}F FDG avec une SUVmax plus élevée pour les carcinomes épidermoïdes (SUVmax moyenne=15.1). De même, nous avons observé une corrélation significative entre le type histologique de la tumeur primitive et la SUVmax des lésions osseuses avec toujours une SUVmax plus élevée pour les carcinomes épidermoïdes (SUVmax moyenne=17.5). Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature où l'on retrouve que la SUVmax est un reflet de l'agressivité de la maladie tumorale [68-71]. Par exemple, les carcinomes épidermoïdes ainsi que les carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules ont en général une fixation du traceur élevée. De plus, nous avons observé une corrélation significative entre le type histologique et le score

OMS avec un score plus élevé en cas de carcinome épidermoïde, traduisant le retentissement clinique de l'agressivité de ce type tumoral. Une étude récente a analysé 81 patients ayant bénéficié d'une TEP au ^{18}F FDG dans le bilan initial d'un carcinome pulmonaire non à petites cellules [70]. Les auteurs ont observé que les patients avec un carcinome épidermoïde présentaient une SUVmax plus élevée que ceux avec un adénocarcinome pulmonaire. De plus, ils ont montré que la SUVmax de la tumeur était corrélée au diamètre de la tumeur, au nombre de mitoses et au stade de la pathologie tumorale. Concernant les hémopathies, les patients présentant une leucémie lymphoïde chronique compliquée d'un syndrome de Richter avait une SUVmax plus élevée que les patients présentant une maladie non compliquée [71]. Par contre à notre connaissance, notre étude est la première à avoir mis en évidence une corrélation entre le type histologique de la tumeur primitive et la SUVmax des métastases osseuses. Ce résultat est intéressant pour le type de patient inclus dans l'étude, c'est-à-dire présentant des métastases osseuses révélatrices. Par exemple si un patient présente des métastases osseuses de primitif inconnu avec une SUVmax élevée (>15), il faudrait peut-être s'attacher à rechercher une tumeur primitive épidermoïde. Cela pourrait donc, en l'absence de primitif pulmonaire, réorienter le bilan étiologique vers la recherche de tumeurs digestives hautes ou ORL non recherchées en première intention devant des métastases osseuses révélatrices. Cependant, ceci mérite des études prospectives dédiées.

Dans notre étude, 56 patients ont bénéficié d'un dosage de marqueurs sériques tumoraux mais ils n'étaient utiles que dans 9% des cas et dans aucun cas le cancer primitif n'a été identifié grâce au seul résultat de ces marqueurs. Ceci est concordant avec les résultats de la littérature et des recommandations qui concluent que la réalisation d'une batterie de marqueurs sans ciblage diagnostique ne se justifie pas [15]. La grande majorité des marqueurs sériques tumoraux ont uniquement un intérêt dans le suivi sous traitement des cancers métastatiques si le marqueur est élevé initialement. En effet, leur sensibilité et leur spécificité sont trop faibles pour avoir un intérêt diagnostique, à l'exception du dosage du PSA (*prostate-specific antigen*) qui peut être utile chez l'homme au-delà de 50 ans [20,49]. Le dosage du βHCG et de l' α -fœtoprotéine en cas de suspicion de tumeurs germinales peut également être utile. Chez la femme, la spécificité du CA15-3 est insuffisante pour qu'il soit demandé systématiquement en dehors d'une anomalie à l'examen clinique [15]. Par contre, une mammographie plus ou moins complétée d'une échographie mammaire devrait être demandée de façon systématique, même si habituellement une femme atteinte de néoplasie mammaire avec des métastases osseuses présente des anomalies à l'examen sérologique [72]. Pour le diagnostic d'hémopathie et notamment de myélome multiple, une électrophorèse des

protéines sériques devrait être demandée chez tout patient présentant des lésions osseuses suspectes. En effet, dans notre série, nous avons observé une forte corrélation entre la présence d'un pic à l'électrophorèse et le diagnostic d'hémopathie, comme cela avait été observé dans une étude de patients présentant des métastases osseuses rachidiennes inaugurales [49].

L'analyse anatomo-pathologique d'une lésion osseuse est essentielle pour confirmer le diagnostic de métastases osseuses et permet d'identifier le type histologique dans la très grande majorité des cas (91.7% des cas dans notre série). Cependant, l'analyse ne permet pas toujours d'orienter vers la tumeur primitive, même si elle est effectuée en connaissance des données cliniques et radiologiques permettant d'orienter l'analyse immuno-histochimique. Dans notre étude, en moyenne 1.2 biopsies osseuses ont été réalisées par patient. Ce chiffre est quasiment identique à celui d'une autre série (1.3 biopsie) dont le but était d'évaluer l'intérêt de la biopsie osseuse dans la recherche du cancer primitif devant une métastase osseuse [20]. Nous n'avons pas observé de différence dans le nombre de biopsies réalisées entre les patients présentant une tumeur solide et ceux présentant une hémopathie alors que l'on aurait pu s'attendre à observer un nombre de biopsies plus important dans le groupe hémopathie. En effet, il est connu que la rentabilité de la biopsie osseuse est moins bonne en cas d'atteinte osseuse d'origine hématologique qu'en cas de métastases osseuses de tumeurs solides [21]. Dans l'optique d'augmenter la rentabilité des biopsies osseuses qui restent un geste invasif, la TEP au ^{18}F FDG peut permettre de cibler une lésion tumorale active se traduisant par une activité métabolique augmentée et ainsi réduire le nombre de résultats anatomo-pathologiques non contributifs [73,74].

Dans notre étude, la recherche de la tumeur primitive à l'issue de l'ensemble des examens complémentaires a été couronnée de succès dans 87% des cas. Dans les autres cas, seul le type histologique de la tumeur était identifié. Dans notre étude, la proportion de patients chez lesquels la tumeur primitive était restée inconnue est comparable à celle d'autres séries plus anciennes (10-30%) [16,19,20,48,75]. A noter que dans notre étude, la positivité de la TEP au ^{18}F FDG dans la recherche de la tumeur primitive n'influait pas la survie des patients comme cela a été retrouvé dans une étude plus ancienne [39]. Cependant, selon la littérature, l'identification de la tumeur primitive permet d'adapter la stratégie thérapeutique, notamment le type de chimiothérapie délivrée aux patients, et a un impact sur la survie des patients initialement classés comme des CUP [44,76,77].

Les facteurs de mauvais pronostic dans notre étude étaient le sexe masculin, un score OMS élevé entre 3 et 4 ainsi que la survenue de SRE (hypercalcémie, complication

neurologique). Ces mêmes facteurs prédictifs étaient retrouvés dans une étude observationnelle prospective multicentrique française portant sur une cohorte de patient présentant un cancer du poumon avec métastases osseuses [78]. De même, dans une étude récente rétrospective menée sur 145 patients présentant différents types de cancer avec métastases osseuses, la survie était plus basse chez les patients présentant des SRE ainsi que chez ceux avec un score OMS supérieur ou égal à 2 [50]. Katagiri et al, retrouvait comme dans notre étude qu'un score OMS de 3 ou 4 était un facteur pronostique péjoratif chez des patients présentant des métastases osseuses secondaires à une tumeur solide ou à un myélome (les plasmocytomes et les lymphomes étaient exclus) [79]. Comme Katagiri et al, nous n'avons pas observé de corrélation entre la survie et la présence d'une fracture pathologique ni avec la localisation des lésions osseuses. Contrairement à notre étude, les auteurs avaient observé une différence de survie en fonction du nombre de métastases osseuses en séparant les patients en 2 groupes (métastase osseuse uniques/ multiples). Alors que nous avons choisi d'analyser la survie des patients en précisant 3 groupes : MO unique/ oligo-métastases / MO multiples compte-tenu de la prise en charge osseuse différents dans ces 3 groupes. En effet, les formes oligo-métastatiques bénéficient actuellement d'une prise en charge proche de celle des MO uniques. De plus, dans cette étude, les auteurs observaient une différence de survie en fonction de la tumeur primitive. Devant le nombre important de type de tumeurs primitives identifiées dans notre étude, nous n'avons pas pu analyser ce paramètre. Par contre, nous avons observé une corrélation hautement significative entre le type histologique de la tumeur primitive et la survie des patients, avec une meilleure survie dans le groupe hémopathie. Decroisette et al, retrouvait également une différence dans la survie des patients en fonction du type histologique. Un adénocarcinome était un facteur de meilleur pronostic que les autres types histologiques ; cependant cette étude ne portait que sur des cancers du poumon [78]. Enfin, nous n'avons pas observé de corrélation entre la survie des patients et la SUVmax de la tumeur primitive présumée ou la SUVmax des métastases osseuses alors que dans la littérature la SUVmax de la tumeur primitive est connue pour être un facteur pronostic. Horne et al, ont montré que la SUVmax de la tumeur primitive était un facteur prédictif de la survie globale et de la survie sans progression dans le cadre des cancers pulmonaires non à petites cellules [80]. Falchi et al, ont montré qu'une SUVmax supérieure ou égale à 10 était fortement corrélé à un taux élevé de mortalité dans les leucémies lymphoïdes chroniques [71]. Cependant, la plupart des études qui ont recherché une corrélation entre la SUVmax et la survie, ont été réalisées dans les cancers pulmonaires. Les données dans les autres types de

tumeurs sont bien moins nombreuses. Ceci peut expliquer l'absence de corrélation retrouvée dans notre série qui regroupait de nombreux types de tumeurs primitives différentes.

EN CONCLUSION :

L'intérêt de la TEP au ^{18}F FDG est de plus en plus important en oncologie. Dans notre étude portant sur une cohorte de patients présentant des lésions osseuses révélatrices, la rentabilité de la TEP au ^{18}F FDG dans la recherche de la tumeur primitive était de 62%, supérieure aux données de la littérature. Au terme du bilan diagnostique la tumeur primitive était retrouvée dans 87% des cas. En dehors des cancers pour lesquels ils existent un traitement spécifique (cancers hormono-sensibles, hémopathies), l'identification de la localisation de la tumeur primitive n'a qu'un faible impact en terme de survie chez des patients d'emblée au stade métastatique. Il faut donc se résoudre à limiter les examens complémentaires inutiles, coûteux, douloureux et chronophages afin de ne pas retarder la prise en charge thérapeutique. Dans ce but, la TEP au ^{18}F FDG peut tenir un rôle central chez les patients présentant des lésions osseuses révélatrices en permettant une exploration du corps entier avec une résolution élevée et une rentabilité supérieure au scanner TAP. Elle a l'avantage de rechercher la tumeur primitive mais également de réaliser le bilan d'extension des métastases ganglionnaires, viscérales et osseuses lors d'un seul et même examen, ainsi que de permettre une évaluation du risque fracturaire au rachis et au bassin. Au-delà de la TEP, l'étude de la population spécifique des patients présentant des lésions osseuses révélatrices en milieu rhumatologique a permis de mettre en exergue des facteurs pronostiques péjoratifs tel que le sexe masculin, un score OMS élevé, la présence d'une hypercalcémie, d'une complication neurologique et le type histologique épidermoïde.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire;2013:122.
- [2] Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987;55:61-6.
- [3] Plunkett TA, Smith P, Rubens RD. Risk of complications from bone metastases in breast cancer. Implications for management. *Eur J Cancer* 2000;36:476-82.
- [4] Kuru B, Camlibel M, Dinc S, Gulcelik MA, Gonullu D, Alagol H. Prognostic factors for survival in breast cancer patients who developed distant metastasis subsequent to definitive surgery. *Singapore Med J* 2008;49:904-11.
- [5] Kinnane N. Burden of bone disease. *Eur J Oncol Nur* 2007;11:S28-31.
- [6] Brown HK, Healey JH. Metastatic cancer to the bone. *Cancer: Principles and practice of oncology* 2001;6:1986-97.
- [7] Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165–76.
- [8] Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer* 2011;11:411-25.
- [9] Lipton A. Pathophysiology of bone metastases: How this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol* 2004;2:205–20.
- [10] Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12:6243s-6249s.

- [11] Berrettoni BA, Carter JR. Mechanisms of cancer metastasis to bone. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68:308-12.
- [12] Abrams HL. Skeletal metastases in carcinoma. *Radiology* 1950;55:534-8.
- [13] Tongaonkar HB, Kulkarni JN, Kamat MR. Solitary metastases from renal cell carcinoma: a review. *J Surg Oncol* 1992;49:45-8.
- [14] Holland J, Trenkner DA, Wasserman TH, Fineberg B. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. *Cancer* 1992;69:1513-7.
- [15] Vandecandelaere M, Flipo RM, Cortet B, Catanzariti L, Duquesnoy B, Delcambre B. Bone metastases revealing primary tumors. Comparison of two series separated by 30 years. *Joint Bone Spine* 2004;71:224-9.
- [16] Katagiri H, Takahashi M, Inagaki J, Sugiura H, Ito S, Iwata H. Determining the site of the primary cancer in patients with skeletal metastasis of unknown origin: a retrospective study. *Cancer* 1999;86:533-7.
- [17] Tubiana-Hulin M, Laredo J, Lagrange JL, Body JJ. Enquête sur la prise en charge des métastases osseuses en Europe francophone, par le GEMO : réponse des oncologues médicaux. *Bull Cancer* 2005;92:A191.
- [18] Tubiana-Hulin M, De Maulmont C, Guinebretière JM. Stratégie de prise en charge des métastases osseuses révélatrices. *Revue du Rhumatisme* 2008;75:332-8.
- [19] Rougraff BT, Kneisl JS, Simon MA. Skeletal metastases of unknown origin. A prospective study of a diagnostic strategy. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:1276-81.
- [20] Destombe C, Botton E, Le Gal G, Roudaut A, Jousse S, Devauchelle V, et al. Investigations for bone metastasis from an unknown primary. *Joint Bone Spine* 2007;74:85-7.

- [21] Vieillard MH, Boutry N, Chastanet P, Duquesnoy B, Cotten A, Cortet B. Contribution of percutaneous biopsy to the definit diagnosis in patient with suspected bone tumor. *J Bone Joint Spine* 2005;72:53-60.
- [22] Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, Harvey J, Contesso G, Spielmann M, et al. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med* 1988;148:2035-9.
- [23] Le Rest C, Bizais Y. Positron emission tomography: how useful is this new functional imaging tool in rheumatology? *Joint Bone Spine* 2000;67:588-93.
- [24] Warburg OE. The metabolism of tumors. *Br J Surg* 1931;19:168.
- [25] Rigo P, Paulus P. Oncologic applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med* 1996;82:1160-6.
- [26] Demir H, Berk F, Raderer M, Plowman PN, Lassen U, Daugaard G, et al. The role of nuclear medicine in the diagnosis of cancer of unknown origin. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:164-73.
- [27] Fencel P, Belohlavek O, Skopalova M, Jaruskova M, Kantorova I, Simonova K. Prognosis and diagnostic accuracy of [¹⁸F]FDG-PET/CT in 190 patients with carcinoma of unknown primary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1783-92.
- [28] Alberini JL, Belhocine T, Hustinx R, Daenen F, Rigo P. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose in patients with metastases of unknown primary tumors (CUP syndrome). *Nucl Med Comm* 2003;24:1081-6.
- [29] Warski M, Le Stanc E, Gontier E, Vilain D, Banal A, Tainturier C, et al. In search of an unknown primary tumour presenting with cervical metastases: performance of hybrid FDG-PET-CT. *Nucl Med Commun* 2007;28:365-71.

[30] Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-7.

[31] Bourguet P et Groupe de travail SOR. TEP-FDG Recommandations. Standards options et recommandations pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au 18-FDG en cancérologie. *Bull Cancer* 2003;90:S67-S79.

[32] Bourguet P, Planchamp F, Monteil J, Metges JP, Mitry E, Tubiana-Mathieu N. Recommandations pour la pratique clinique : utilisation de la TEP-FDG dans les cancers de l'œsophage, de l'estomac, du colon et du rectum, du canal anal, de l'intestin grêle, du pancréas et des voies biliaires, du foie et les tumeurs endocrines (système digestif). *Bull Cancer* 2007;94:212-8.

[33] Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med* 1999;40:1407-13.

[34] Bourguet P, Hitzel A, Houvenaeghel G, Vinatier D, Bosquet L, Bonichon F, et al. Recommandations pour la pratique clinique : utilisation de la TEP-FDG dans les cancers du sein, de l'ovaire et de l'utérus. *Bull Cancer* 2006;93:385-90.

[35] Groheux D, Hindie E, Espié M, Toubert M-E, Misset J-L, Giacchetti S, et al. Intérêts et perspectives de la TEP-TDM en sénologie : revue de la littérature. *Bull Cancer* 2007;94:658-68.

[36] Mahner S, Schirmacher S, Brenner W, Jenicke L, Habermann CR, Avril N, et al. Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer. *Annals of Oncology* 2008;19:1249-54.

[37] Bourguet P, Planchamp F, Montravers F, Vincendeau S, Courbon F, Edeline V, et al. Bulletin de synthèse de veille 2006 Recommandations pour la pratique clinique : utilisation de la TEP-FDG dans les cancers du rein, de la prostate, du testicule et de la vessie. *Bull Cancer* 2006;93:1228-32.

- [38] Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is ^{18}F FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001;19:414-9.
- [39] Kole AC, Nieweg OE, Pruijm J, Hoekstra HJ, Koops HS, Roodenburg JL, et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998;82:1160-6.
- [40] Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L. ^{18}F -FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer* 1999;35:1076-82.
- [41] Rades D, Kuhnel G, Wildfang I, Borner AR, Schmoll HJ, Knapp W. Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Oncol* 2001;12:1605-9.
- [42] Joshi U, van der Hoeven JJ, Comans EF, Herder GJ, Teule GJ, Hoekstra OS. In search of an unknown primary tumour presenting with extracervical metastases: the diagnostic performance of FDG-PET. *Br J Radiol* 2004;77:1000-6.
- [43] Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Mate A, Carreras JL. Meta-analysis of the performance of ^{18}F -FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2003;44:1301-14.
- [44] Sève P, Billotey C, Broussole C, Dumontet C, Mackey JR. The role of 2-Deoxy-2- ^{18}F -Fluoro-D-Glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2007;109:292-9.
- [45] Lesimple T, Voigt JJ, Bataillard A, Coindre JM, Culine S, Lortholary A, et al. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations pour le diagnostic des carcinomes de site primitif inconnu. *Bull Cancer* 2003;90:1071-96.

- [46] Duet M, Pouchot J, Lioté F, Faraggi M. Role for positron emission tomography in skeletal diseases. *Joint Bone Spine* 2007;74:14-23.
- [47] Rigo P. Tomographie à émission de positons en pathologie ostéo-articulaire et en rhumatologie. *Médecine nucléaire* 2003;27:630-5.
- [48] Yanagawa T, Shinozaki T, Iizuka Y, Takagishi K, Watanabe H. Role of 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose positron emission tomography in the management of bone and soft-tissue metastases. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92B:419-23.
- [49] Iizuka Y, Iizuka H, Tsutsumi S, Nakagawa Y, Nakajima T, Sorimachi Y, et al. Diagnostic of a previously unidentified primary site in patients with spinal metastasis: diagnostic usefulness of laboratory analysis, CT scanning and CT-guided biopsy. *Eur Spine J* 2009;18:1431-5.
- [50] Shimada H, Setoguchi T, Yokouchi M, Sasaki H, Ishidou Y, Kawamura I, et al. Metastatic bone tumors: Analysis of factors affecting prognosis and efficacy of CT and ¹⁸F-FDG PET-CT in identifying primary lesions. *Mol Clin Oncol* 2014;2:875-81.
- [51] Kakhki VR, Anvari K, Sadeghi R, Mahmoudian AS, Torabian-Kakhki M. Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2013;16:66-9.
- [52] Ozülker T, Küçüköz Uzun A, Ozülker F, Ozpaçacı T. Comparison of ¹⁸F-FDG-PET/CT with ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy for the detection of bone metastases in cancer patients. *Nucl Med Commun* 2010;31:597-603.
- [53] Fogelman I, Cook G, Israel O, Van der Wall H. Positron emission tomography and bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005;35:135-42.
- [54] Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol* 2014;25:1650-6.

- [55] Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Malvezzi M, Levi F, Negri E, et al. Trends in mortality from major cancers in the America: 1980-2010. *Ann Oncol* 2014;25:1843-53.
- [56] De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzia D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23-34.
- [57] Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by ¹⁸F-FDG PET: Differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 1998;16:3375-9.
- [58] Schirrmeyer H, Guhlmann A, Elsner K, Kotzerke J, Glatting G, Rentschler M, et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: Planar bone scintigraphy versus ¹⁸F PET. *J Nucl Med* 1999;40:1623-9.
- [59] Hetzel M, Arslanemir C, König HH, Buck AK, Nüssle K, Glatting G, et al. F-18 NaF PET for detection of bone metastases in lung cancer: accuracy, cost-effectiveness, and impact on patient management. *J Bone Miner Res* 2003;18:2206-14.
- [60] Fujimoto R, Higashi T, Nakamoto Y, Hara T, Lyshchik A, Ishizu K, et al. Diagnostic accuracy of bone metastases detection in cancer patients: comparison between bone scintigraphy and whole-body FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2006;20:399-408.
- [61] Shie P, Cardarelli R, Brandon D, Erdman W, Abdulrahim N. Meta-analysis: comparison of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Nucl Med* 2008;33:97-101.
- [62] Caldarella C, Treglia G, Giordano A, Giovanella L. When to perform positron emission tomography/computed tomography or radionuclide bone scan in patients with recently diagnosed prostate cancer. *Cancer Manag Res* 2013;5:123-31.
- [63] Umbehr MH, Müntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of ¹¹C-choline and ¹⁸F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013;64:106-17.

- [64] Schirrmeister H, Bommer M, Buck AK, Müller S, Messer P, Bunjes D, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using ^{18}F -FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:361-6.
- [65] Durie BG, Waxman AD, D'Agnolo A, Williams CM. Whole-body (18)F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002;43:1457-63.
- [66] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48.
- [67] Bartel TB, Haessler J, Brown TLY, Shaughnessy JD, van Rhee F, Anaissie E, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009;114:2068-76.
- [68] Cappabianca S, Porto A, Petrillo M, Greco B, Reginelli A, Ronza F, et al. Preliminary study on the correlation between grading and histology of solitary pulmonary nodules and contrast enhancement and [^{18}F]fluorodeoxyglucose standardized uptake value after evaluation by dynamic multiphase CT and PET/CT. *J Clin Pathol* 2011;64:114-9.
- [69] Kandemir O, Karakus K, Katrancioğlu O, Sarikaya A. Semi-quantitative investigation of primary tumor and bone metastasis in lung cancer patients using the PET-CT approach. *Int J Clin exp Med* 2014;7:2624-31.
- [70] Koksall D, Demirag F, Bayiz H, Ozmen O, Tatci E, Berktas B, et al. The correlation of SUVmax with pathological characteristics of primary tumor and the value of Tumor/ Lymph node SUVmax ratio for predicting metastasis to lymph nodes in resected NSCLC patients. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:63.
- [71] Falchi L, Keating MJ, Marom EM, Truong MT, Schlette EJ, Sargent RL, et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. *Blood* 2014;123:2783-90.

- [72] Maillefert JF, Tavernier C, Tebib J. Determining the site of primary cancer in patients with skeletal metastasis of unknown origin: a retrospective study. *Cancer* 2000;88:1759-60.
- [73] Werner MK, Aschoff P, Reimold M, Pfannenbergl C. FDG-PET/CT-guided biopsy of bone metastases sets a new course in patient management after extensive imaging and multiple futile biopsies. *Br J Radiol* 2011;84:e65-7.
- [74] Klaeser B, Mueller MD, Schmid RA, Guevara C, Krause T, Wiskirchen J. PET-CT-guided interventions in the management of FDG-positive lesions in patients suffering from solid malignancies: initial experiences. *Eur Radiol* 2009;19:1780-5.
- [75] Maillefert J, Tebib J, Huguenin MC, Chauffert B, Pascaud F, Peere T, et al. Les métastases osseuses révélatrices : recherche du cancer primitif. Etude d'une série de cent quinze cas. *Sem Hop Paris* 1993;69:372-8.
- [76] Pavlidis N, Fizazi K. Cancer of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;54:243-50.
- [77] Mantaka P, Baum RP, Hertel A, Adams S, Niessen A, Sengupta S, et al. PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) in patients with cancer of unknown primary (CUP): influence on patients' diagnostic and therapeutic management. *Cancer Biother Radiopharm* 2003;18:47-58.
- [78] Decroisette C, Monnet I, Berard H, Quere G, Le Caer H, Bota S, et al. Epidemiology and treatment costs of bone metastases from lung cancer. A French prospective, observational, multicenter study (GFPC 0601). *J Thorac Oncol* 2011;6:576-82.
- [79] Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, Sugiura H, Kataoka T, Nakanishi K. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:698-703.
- [80] Horne ZD, Clump DA, Vargo JA, Shah S, Beriwal S, Burton SA, et al. Pretreatment SUVmax predicts progression-free survival in early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Radiat Oncol* 2014;9:41.

ANNEXES

Annexe 1 : Echelle de performance de l'OMS

Score	Description
0	Activité normale sans restriction
1	Restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger
2	Patient ambulant et capable de se prendre en charge mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps
3	Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée, passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans sa chaise
4	Grabataire, incapable de se prendre en charge, complètement alité

Annexe 2 : Indice de Karnofsky

Score	Description	Score	Description
10%	État moribond	20%	Très malade : hospitalisation et traitement actif de soutien
30%	Incapacité sévère ; hospitalisation indiquée mais décès non imminent	40%	Incapacité ; requiert des soins et une aide particulière
50%	Requiert une aide considérable ou des soins médicaux fréquents	60%	Ambulatoire. Requiert une certaine aide dans les activités de la vie quotidienne et les soins personnels
70%	Prend soin de soi. Capable d'effectuer des activités normales ou de travailler activement	80%	Activité normale avec effort, quelques signes ou symptômes de la maladie
90%	Capable d'avoir une activité normale, signes ou symptômes mineurs de la maladie	100%	Normal, aucune plainte, ni de signe évident de la maladie

Annexe 3 : Grille de lecture du coefficient kappa de Cohen

Coefficient Kappa de Cohen	Interprétation
<0	Grand désaccord
0.00 – 0.20	Accord très faible
0.21 – 0.40	Accord faible
0.41 – 0.60	Accord moyen
0.61 – 0.80	Accord satisfaisant
0.81 – 1.00	Accord excellent