



**HAL**  
open science

# Stratégies diagnostiques et qualité de vie en oncologie bronchopulmonaire - Programme d'évaluation de la TEP dans l'inter-région Grand-Est

Irawati Irawati Lemonnier

## ► To cite this version:

Irawati Irawati Lemonnier. Stratégies diagnostiques et qualité de vie en oncologie bronchopulmonaire - Programme d'évaluation de la TEP dans l'inter-région Grand-Est. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2011. Français. NNT: 2011NAN10001 . tel-01746349

**HAL Id: tel-01746349**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01746349v1>**

Submitted on 29 Mar 2018

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

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



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

**École Doctorale BioSE (Biologie - Santé - Environnement)**

**Thèse**

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ**

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par **Irawati LEMONNIER**

**STRATÉGIES DIAGNOSTIQUES ET QUALITÉ DE VIE  
EN ONCOLOGIE BRONCHOPULMONAIRE**

**- PROGRAMME D'ÉVALUATION DE LA TEP DANS L'INTER-RÉGION GRAND-EST -**

Le 17 Janvier 2011

Membres du jury :

Rapporteurs :	Mr. <b>Frank CHAUVIN</b>	Professeur, Institut de Cancérologie de la Loire, Lyon
	Mme. <b>Florence TUBACH</b>	Professeur, Université Paris Diderot, INSERM U738, Paris
Examineur :	Mr. <b>Damien JOLLY</b>	Professeur, Université de Reims, EA 3797, Reims
	Mr. <b>Gilles KARCHER</b>	Professeur, Nancy Université, EA 4421 SIGRETO, Nancy
	Mr. <b>Yves MARTINET</b>	Professeur, Nancy Université, INSERM U954, Nancy
	Mr. <b>Francis GUILLEMIN</b>	Professeur, Nancy Université, EA 4360 Apemac, Nancy (Directeur de thèse)
	Mr. <b>Cédric BAUMANN</b>	Docteur, Nancy Université, EA 4360 Apemac, Nancy (Co-directeur de thèse)

EPIDEMIOLOGIE ET SANTE PUBLIQUE

EA 4360 Apemac : « *Maladies chroniques, santé perçue et processus d'adaptation.  
Approches épidémiologiques et psychologiques* »  
Nancy-Université, Université Paul Verlaine Metz, Université Paris Descartes  
Ecole de Santé Publique - Faculté de Médecine - Nancy - France

## REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont tout d'abord au Pr. Francis GUILLEMIN qui m'a donné confiance et m'a encadré durant mon stage en Master 2 Recherche et les trois années de travaux de préparation au doctorat. Ses remarques constantes m'ont permis d'améliorer les versions successives de mon travail. Durant cette période, il m'a prodigué non seulement les encouragements dont un doctorant a tant besoin, mais aussi de précieux conseils pratiques. L'aboutissement de cette thèse fut concluant grâce à son savoir d'une richesse et d'un enseignement exceptionnel, mais aussi à son dynamisme, à ses exigences et encore à son obligeance et à sa disponibilité.

Ensuite, je remercie Docteur Cédric BAUMANN qui m'a encadrée et soutenue avec beaucoup de patience depuis mon stage en Master 2 Recherche. J'ai apprécié sa disponibilité, sa capacité à écouter, à comprendre, à communiquer et toutes ses remarques pertinentes. Ses précieux avis et suggestions ainsi que ses encouragements se sont toujours révélés utiles et très constructifs. Sans lui, ce travail n'aurait pas sa forme actuelle.

Je souhaite remercier :

- Le chef du service Epidémiologie et Evaluation Cliniques, le Professeur Serge BRIANÇON que j'assure de ma respectueuse considération.
- Les Professeurs Franck CHAUVIN et Florence TUBACH pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse et de m'avoir fait profiter de leur expertise pour juger et améliorer ce travail.
- Le Professeur Damien JOLLY pour avoir accepté d'être membre et Président du jury, mais aussi pour sa collaboration au sein de Projet TEP.
- Le Professeur Gilles KARCHER et le Professeur Yves MARTINET pour l'honneur qu'ils m'ont fait en consentant de faire partie du jury pour statuer sur cette thèse.
- Les membres de comité de pilotage du projet TEP : le Professeur Michel VELTEN (Alsace), le Professeur Marie-Christine WORONOFF-LEMSI (Franche Comté), les Docteurs Patrick ARVEUX et Catherine LEJEUNE (Bourgogne).
- Toutes les personnes qui se sont investis dans ce projet : Nadine JUGE – toujours disponible et si compétente, Sylvie RONCHETTI, Kossar HOSSEINI, Docteurs Kazem ALZAHOURI, Evelyne KEIME, ainsi que les Docteurs Nicolas JAY et Benoit GODBERT avec qui j'ai eu le plaisir de travailler pendant mes années de thèse. Leur assistance dans les moments les plus difficiles mérite ma plus sincère gratitude. Merci également à Philippe MELCHIOR, Nicole KOEBEL, Eric MARQUIS, Philippe BATAILLARD, Coralie BARBE et Emilie MARRER.

Je tiens à saluer toutes les personnes croisées au Service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques et à l'Ecole de Santé Publique, qui m'ont soutenue tout au long de mes années de thèse à Nancy, notamment Véronique BARON, Mme. Sylvie KLEIN et Virginie GEREBEN gérant les procédures administratives me concernant.

Lé Ti : je te remercie de m'avoir offert ton amitié précieuse. Ton sourire, ton dynamisme et ta sensibilité humaine ont rendu les heures passées aux bureaux beaucoup plus faciles et agréables. Nos discussions quotidiennes variées et riches m'ont grandement aidé à améliorer la maîtrise de la langue française essentielle pour la réussite de mon doctorat.

Koko : j'admire ta force, ta maturité, ta confiance en soi et ta vision ouverte sur ce monde. Je te souhaite un bon courage pour ton doctorat. Par ailleurs, un grand remerciement aussi pour mes collègues et amis : Thomas, Lucie, Marie-Line, Elodie, Christine, Stéphanie, Aurélie B., Haritina, Vincent, Phi-Linh, Barbara, Juliette, Sophie et tous les autres que je ne peux pas mentionner individuellement pour les précieux échanges professionnels et amicaux qui m'ont permis de découvrir différents aspects de la vie professionnelle et sociale dans ces belles régions Nord-Est de la France. Sachez que votre gentillesse a réchauffé mon cœur. Je n'oublie pas mes amies franco-indonésiennes Ivona, Aneke, Emi, Susi et leur conjoint, ainsi que tous ceux avec qui j'ai partagé des moments chaleureux et de bons repas traditionnels Indonésiens.

Je tiens à remercier toutes les personnes présentes et qui ont fait de nombreux kilomètres pour assister à ma soutenance.

Un grand merci à la Fondation de France car j'ai pu réaliser cette thèse grâce à son soutien financier en forme d'une bourse doctorale pendant 3 ans.

J'adresse une pensée particulière à mon père, qui réside dans mon cœur, et ma famille en Indonésie : Maman ; Lina - ma sœur ; Irawan et Djoko - mes frères ; Herra - ma belle sœur ; Firza et Claudya - mes chères nièces.

Enfin, je dédie cette thèse à mon cher mari Michel. Merci pour m'avoir épaulée, dans les moments les plus heureux comme les plus tendus. J'apprécie énormément sa persévérante confiance en moi pendant ces années difficiles qui ont abouti à la réussite de cette thèse.

# SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	5
TABLEAUX.....	7
FIGURES.....	7
<i>RÉSUMÉ</i> .....	8
<b>PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>10</b>
<i>ARTICLES</i> .....	11
<i>COMMUNICATIONS AFFICHÉES</i> .....	12
<b>PARTIE 1 – CONTEXTE ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.....</b>	<b>13</b>
<i>INTRODUCTION</i> .....	14
CHAPITRE 1.....	17
ÉVALUATION DES STRATEGIES DIAGNOSTIQUES.....	17
<i>1.1. Définitions et Principe</i> .....	17
<i>1.2. Niveaux de l'évaluation des stratégies diagnostiques</i> .....	20
<i>1.3. Typologie de l'évaluation</i> .....	22
<i>1.3.1. Recherche évaluative</i> .....	22
<i>1.3.2. Evaluation professionnelle</i> .....	22
<i>1.4. Méthodes de l'évaluation des stratégies diagnostiques</i> .....	23
<i>1.4.1. La méthode de l'expérimentation randomisée.</i> .....	23
<i>1.4.2. La méthode de l'expérimentation non - randomisée.</i> .....	23
<i>1.4.3. La méthode observationnelle.</i> .....	24
<i>1.4. Validité interne et externe du résultat</i> .....	26
CHAPITRE 2.....	27
MALADIES EN ONCOLOGIE BRONCHO – PULMONAIRE.....	27
<i>2.1. Nodule Pulmonaire Isolé (NPI)</i> .....	28
<i>2.1.1. Epidémiologie</i> .....	28
<i>2.1.2. Caractéristiques d'un NPI</i> .....	28
<i>2.1.3. Bilan diagnostique et thérapeutique</i> .....	31
<i>2.2. Cancer du Poumon Non à Petites Cellules (CPNPC)</i> .....	33
<i>2.2.1. Epidémiologie</i> .....	33
<i>2.2.2. Caractéristiques d'un cancer du poumon</i> .....	33
<i>2.2.3. Bilan diagnostique et thérapeutique</i> .....	33
<i>2.2.4. Stades du cancer du poumon</i> .....	34
<i>2.2.5. Traitements et pronostics</i> .....	36
CHAPITRE 3.....	38
TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS (TEP).....	38
EN ONCOLOGIE BRONCHO – PULMONAIRE.....	38
<i>3.1. Principe</i> .....	38
<i>3.2. Performance</i> .....	39
<i>3.3. Indications</i> .....	40

3.3.1. Bilan diagnostique d'un NPI .....	41
3.3.2. Bilan d'extension d'un cancer du poumon .....	41
3.4. Données médico – économiques de la TEP en oncologie broncho - pulmonaire .....	42
CHAPITRE 4 .....	44
ÉVALUATION DE L'EFFET DE MODIFICATIONS DES STRATÉGIES DIAGNOSTIQUES EN ONCOLOGIE BRONCHO – PULMONAIRE SUR LA QUALITÉ DE VIE ET LA SANTÉ DES PATIENTS .....	44
4.1. Qualité de vie liée à la santé .....	46
4.1.1. Instruments .....	46
4.2.2. Différence Minimale Cliniquement Importante .....	47
4.3. Qualité de vie et cancer .....	48
4.3.1. QV : Impact de la maladie et sa prise en charge diagnostique / thérapeutique .....	49
4.3.2. QV : Facteur pronostique de la survie des patients .....	49
4.4. Survie des patients .....	50
4.5. Aspect médico – économique des stratégies diagnostiques en oncologie broncho – pulmonaire .....	50
CHAPITRE 5 .....	52
OBJECTIFS DE LA RECHERCHE .....	52
<b>PARTIE 2 – LE PROGRAMME ÉVALUATION MEDICO – ÉCONOMIQUE DES CAMÉRAS TEP AU FDG EN CANCEROLOGIE DANS L'INTER RÉGION GRAND – EST DE LA FRANCE.....</b>	<b>53</b>
1. Contexte général du programme de recherche .....	54
2. Justification .....	55
3. Objectifs généraux du programme de recherche .....	55
4. Protocole .....	56
4.1. Schéma de l'étude .....	57
4.2. Nombre de sujets nécessaires .....	59
5. Résumé des résultats publiés antérieurement .....	61
<b>PARTIE 3 – LES TRAVAUX DE RECHERCHE .....</b>	<b>63</b>
THEME 1 .....	64
NODULE PULMONAIRE ISOLÉ .....	64
1.1. Stratégies diagnostique d'un NPI .....	64
1.2. Qualité de vie des patients atteints d'un NPI .....	76
THEME 2 .....	89
CANCER DU POUMON NON A PETITES CELLULES (CPNPC) .....	89
2.1. Rôle pronostique de la qualité de vie sur la survie des patients .....	89
<b>PARTIE 4 - SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>110</b>
1. Synthèse .....	111
2. Quelques réflexions .....	113
3. Perspectives .....	114
3.1. En Recherche .....	114
3.2. En Clinique .....	115
3.3. En Santé Publique .....	115



BIBLIOGRAPHIES .....	117
ANNEXES.....	132
ANNEXES.....	132
<i>1. Productions scientifiques issues du programme TEP</i> .....	132
1.1. Articles.....	132
1.2. Communications Orales.....	133
1.3. Communications Affichées .....	133

## Tableaux

Tableau 1. Diagnostic différentiel d'un NPI .....	30
Tableau 2. Caractéristiques des stades du CPNPC et correspondance entre la classification TNM et les stades cancéreux OMS .....	36
Tableau 3. L'estimation du nombre de sujets nécessaires selon la pathologie .....	60
Tableau 4. L'estimation du nombre de sujets nécessaires (corrigée) selon la pathologie .....	60

## Figures

Figure 1. Design de l'étude sur la prise en charge des cancers (du poumon, colorectal et lymphome) .....	57
Figure 2. Design de l'étude sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer (du poumon, colorectal et lymphome) .....	58
Figure 3. Design de l'étude sur la qualité de vie des patients atteints d'un nodule pulmonaire isolé (NPI) .....	59

## RÉSUMÉ

**Introduction :** L'installation de caméras de Tomographie à Emission de Positons (TEP) a eu lieu en 2003 dans l'inter région Grand-Est de la France. Plusieurs études ont montré ses performances diagnostiques et ses bénéfices en évitant: des interventions de chirurgie exploratrice devenue inutile (thoracotomie aux séquelles douloureuses, laparotomie exploratrice), et certains examens complémentaires d'imagerie ou d'exploration fonctionnelle inutile.

**Objectifs :** 1) évaluer le changement des stratégies diagnostiques du Nodule Pulmonaire Isolé (NPI) et du Cancer du Poumon Non à Petites Cellules (CPNPC) induit par l'implantation de la TEP dans l'inter - région Grand - Est de la France ; 2) mesurer l'impact du changement sur la qualité de vie des patients atteints d'un NPI et d'un CPNPC ; et 3) étudier le rôle pronostique de la QV sur la survie des patients atteint d'un CPNPC.

**Méthodes :** Etude prospective multicentrique constituant 2 cohortes « Avant (2001 – 2002) » et « Après (2004 – 2005) » de l'implantation de la TEP. Ont été recueillis : les caractéristiques sociodémographiques des patients, clinique du NPI et du CPNPC, les examens diagnostiques et traitements réalisés jusqu'à 6 mois après la fin du bilan. Deux auto-questionnaires de QV (SF36 et QLQ C-30) ont été distribués à 3 et 6 mois après la fin du bilan diagnostique.

### Résultats :

1) Nous avons observé une diminution du nombre d'examens réalisés au cours du bilan diagnostique d'un NPI de 4 examens en phase avant à 3 en moyenne en phase après. Néanmoins, la fréquence des examens invasifs jugés évitables a posteriori pratiqués chez les patients ayant un NPI bénin n'était pas différente (47% phase avant versus 49% phase après). Un an après son installation, la TEP a été utilisée chez 11% des patients.

2) Les patients atteints d'un NPI et quelque soit sa nature, maligne ou bénigne, ont eu un score moyen de QV plus bas (-8 à -32 points,  $p < 0.001$ ) que celui mesuré dans la population générale française indépendamment du sexe et de l'âge. Les scores QV des patients ayant un NPI bénin se révélaient être statistiquement plus élevés que ceux des patients ayant un NPI malin, notamment dans les dimensions « fonctionnement social », « rôle physique » et « rôle émotionnel » (+10, +14 et +18 points respectivement,  $p = 0,02$  à  $0,04$ ).

3) Les bons scores de fonctionnement physique en SF-36 (HR=0.78 ; IC=0.68 – 0.90 ;  $p < 0.001$ ) et la limitation due à l'état physique (HR=0.53 ; IC=0.59 – 0.89 ;  $p = 0.003$ ) indiquant un bon fonctionnement sont liés à une survie meilleure. Les symptômes élevés de constipation (HR=1.18 ; IC=1.005-1.38 ;  $p = 0.04$ ) en QLQ-C30, par contre, est lié à une mauvaise survie. Le sexe féminin

est lié à une meilleure survie (HR=0.55 ; IC=0,33 – 0,94 ; p=0,04). Cependant, le stade III et IV du CPNPC est associé à une mauvaise probabilité de survie (HR=1,72 ; IC=1,16 – 2,57 ; p=0,007).

**Discussion/conclusion :** Les stratégies diagnostiques du NPI ont changé. L'impact de cette maladie, mesuré de façon subjective par la qualité de vie (QV) des patients peut indiquer certains domaines essentiels à améliorer dans sa prise en charge car une meilleure QV en oncologie broncho – pulmonaire est associée à une meilleure survie.

# **PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES**

## ARTICLES

Irawati Lemonnier, Cedric Baumann, Nicolas Jay, Kazem Alzahouri, Patrick Arveux, Damien Jolly, Catherine Lejeune, Michel Velten, Fabien Vitry, Marie-Christine Woronoff-Lemsi and Francis Guillemin. **Does the Availability of Positron Emission Tomography modify Diagnostic Strategies for Solitary Pulmonary Nodules? An Observational Study in France.** BMC Cancer 2009, 9:139.

Irawati Lemonnier, Cedric Baumann, Damien Jolly, Patrick Arveux, Marie-Christine Woronoff-Lemsi, Michel Velten, Francis Guillemin. **Solitary Pulmonary Nodule: consequences for patient quality of life.** Publié: Qual of Life Res (2011) 20: 101-109. DOI 10.1007/s11136-010-9719-0.

Irawati Lemonnier, Francis Guillemin, Patrick Arveux, Marie-Christine Woronoff-Lemsi, Michel Velten, Damien Jolly, Cedric Baumann. **The prognostic role of quality of life of patients having non small cells lung cancer to their survival.** En relecture.

## COMMUNICATIONS AFFICHÉES

Lemonnier I, Baumann C, Jay N, Alzahouri K, Arveux P, Jolly D, Lejeune C, Velten M, Vitry F, Woronoff-Lemsi MC, Guillemin F.

La tomographie par émission de positon (TEP) modifie t-elle la prise en charge diagnostique du nodule pulmonaire isolé (NPI) ?

**2<sup>ème</sup> Conférence francophone d'épidémiologie clinique ADELFF. Nancy, France, 23-23 mai 2008.**

Lemonnier I, Baumann C, Jay N, Alzahouri K, Arveux P, Jolly D, Lejeune C, Velten M, Vitry F, Woronoff-Lemsi MC, Guillemin F.

La tomographie par émission de positon (TEP) modifie t-elle la prise en charge diagnostique du nodule pulmonaire isolé (NPI) ?

**2<sup>e</sup> Forum du Cancéropôle Grand Est, 17 octobre 2008 à Vittel, France.**

Lemonnier I, Baumann C, Vitry F, Arveux P, Jolly D, MC Woronoff-Lemsi, Velten M, Guillemin F.

Le diagnostic du Nodule Pulmonaire Isolé (NPI) : Impact sur la qualité de vie (QV) des patients.

**2<sup>e</sup> Forum du Cancéropôle Grand Est, 17 octobre 2008 à Vittel, France.**

Lemonnier I, Baumann C, Vitry F, Arveux P, Jolly D, MC Woronoff-Lemsi, Velten M, Guillemin F.

Nodule Pulmonaire Isolé (NPI) : Impact sur la qualité de vie (QV) des patients.

**3<sup>ème</sup> Conférence francophone d'épidémiologie clinique ADELFF, le 7 – 8 mai 2009, à Fés, Maroc.**

Lemonnier I, Baumann C, Vitry F, Arveux P, Jolly D, MC Woronoff-Lemsi, Velten M, Guillemin F.

Solitary Pulmonary Nodules: Consequences for patient quality of life.

**ISOQOL 16th Annual Meeting, Sheraton New Orleans, New Orleans 28 – 31 October 2009, Luisiana, USA.**

# **PARTIE 1 – CONTEXTE ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE**

## INTRODUCTION

La technologie médicale change et avance constamment – et dans certains domaines de façon très rapide. Souvent il s’agit de nouvelles techniques coûteuses qui nécessitent une appréciation dans sa globalité afin d’aider les décideurs à réaliser les meilleurs choix sur la base des preuves scientifiques disponibles. Leur évaluation est donc importante et nécessaire pour étudier la façon dont ces techniques innovantes s’intègrent dans les pratiques médicales, pour connaître les principaux bénéficiaires et leur impact sur la prise en charge et la santé des patients. C’est une démarche scientifique incontournable qui permet d’apprécier dans quelle mesure celui-ci a atteint l’objectif qui lui est assigné. L’évaluation n’a de sens que si cela permet, par la suite, de prendre des mesures en fonction des résultats pour tenter d’améliorer la prise de décision, le fonctionnement et la diffusion de la technique concernée.

Depuis 2003, l’inter région Grand – Est dispose d’une technologie d’imagerie innovante, appelée la Tomographie à Emission de Positons (TEP) permettant de différencier les cellules malignes des cellules bénignes. Cette technique est indiquée dans le bilan diagnostique des maladies cancéreuses. En oncologie broncho-pulmonaire où le pronostic de la maladie est corrélé à la rapidité de la prise en charge diagnostique et thérapeutique, la décision liée à la prise en charge est alors primordiale. Elle est prise à l’issue d’une concertation entre des cliniciens pluridisciplinaires (un oncologue médical, un chirurgien, des spécialistes d’organes, un anatomo-cyto-pathologiste, un radiothérapeute, le médecin traitant, un psychologue, ou un gériatre si nécessaire), et après discussion entre le médecin et le patient. Ces concertations et discussions sont essentielles car chaque stratégie, diagnostique ou thérapeutique, peut avoir des risques et des conséquences pour le patient, en termes de morbidité ou de mortalité. En particulier si elle comporte un ou plusieurs examens invasifs. Le but de la prise en charge est non seulement de prolonger la survie, mais aussi d’améliorer la qualité de vie du patient.

Des études ont démontré la performance diagnostique de la TEP dans ce domaine, en termes de sensibilité et spécificité, par rapport aux autres techniques d’imagerie comme la tomодensitométrie (TDM) ou l’imagerie par résonance magnétique (IRM) [1-5]. Grâce à un émetteur de positons appelé 18F-fluoro-2-désoxy-D-glucose (FDG), un analogue du glucose, la TEP est associée à une meilleure identification des caractères malins d’une tumeur. L’utilisation du FDG en pratique clinique repose sur le fait que les cellules bénignes et malignes ne métabolisent pas le glucose avec la même intensité. L’existence au niveau des cellules tumorales d’une expression accrue des



récepteurs transmembranaires du glucose et d'une intensification de l'activité des phosphatases intracellulaires explique que le FDG s'accumule dans les tumeurs et ceci quelque soit le type histologique considéré [5,6]. Certaines études ont également montré qu'une technologie diagnostique sophistiquée et non invasive comme la TEP pouvait modifier les stratégies diagnostiques / thérapeutiques des cliniciens [7-9]. Un vaste programme d'évaluation médico-économique a été mené dans le cadre de son implantation dans l'inter région Grand-Est en 2003 - 2004. L'objectif était d'étudier son impact sur la prise en charge de 4 pathologies cancéreuses, ainsi que les conséquences sur la santé des patients. Nos travaux étaient centrés sur 2 pathologies en oncologie broncho pulmonaire : le Nodule Pulmonaire Isolé (NPI) et le Cancer du Poumon Non à Petites Cellules (CPNPC). Un NPI est souvent identifié de façon fortuite au cours du bilan de radiologie pulmonaire et sa présence peut être le signe d'un cancer du poumon car il s'avère malin dans 40% des cas [10]. En dépit des progrès réalisés, le cancer du poumon demeure encore aujourd'hui une maladie grave et difficile à guérir car souvent détecté tardivement. La disponibilité de la TEP pourrait donc faire évoluer cette situation en permettant d'identifier précocement la nature de la tumeur et par conséquent d'appliquer des stratégies thérapeutiques appropriées.

Des études antérieures de type analyse décisionnelle ont démontré que les stratégies utilisant la TEP étaient plus coût-efficaces que celles utilisant la TDM seule dans le diagnostic de ces pathologies [5,11-17]. Nous avons souhaité vérifier si en pratique la TEP avait modifié les stratégies diagnostiques du NPI ou du CPNPC. Et si tel était le cas, quel était son impact sur la santé des patients ? Pour l'évaluer, nous avons utilisé un indicateur de résultat centré sur le point de vue des patients, ou Patient-Reported Outcome (PROs), aujourd'hui considéré comme un critère de jugement important, notamment en cancérologie. Les mesures de qualité de vie (QV) sont en effet utilisées au même titre que d'autres critères de jugement cliniques, plus traditionnels, que ce soit pour évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement ou d'une nouvelle stratégie diagnostique.

Etre atteint d'un cancer affecte profondément la vie d'un individu dans toutes ses dimensions comme l'ont démontré plusieurs études, mais peu ont concerné celle des patients atteints d'un NPI. Pourtant, en intégrant les dimensions physiques, mentales et sociales de la santé, les indicateurs de qualité de vie peuvent apporter une aide à leur prise en charge. Des études ont par ailleurs montré que, dans certaines localisations, la qualité de vie serait un facteur pronostique pertinent de la survie des patients atteints d'un cancer. En oncologie broncho pulmonaire, des études ont montré qu'une meilleure qualité de vie globale, mesurée avant et après le traitement, était associée à une survie plus longue [18,19]. D'autres études ont en revanche conclu à l'absence de rôle pronostique

de la QV des patients sur la survie dans le CPNPC [20]. Ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer par la diversité des méthodologies employées, en particulier le choix des questionnaires de QV, la durée de suivi et les caractéristiques des patients inclus. Il s'avère donc nécessaire de mener des études complémentaires sur cette problématique et rigoureuses sur le plan méthodologique, diversifiant notamment les instruments de QV, avec un suivi étendu, pour préciser les connaissances actuelles.

# CHAPITRE 1

## ÉVALUATION DES STRATEGIES DIAGNOSTIQUES

### 1.1. Définitions et Principe

L'évaluation peut être définie comme étant « la démarche consistant fondamentalement à porter un jugement de valeur sur une intervention (une technique, une organisation, un programme, une politique) dans le but d'aider à la décision [21].

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini l'évaluation comme un moyen systématique de tirer les leçons de l'expérience, de s'en servir pour améliorer les activités en cours et promouvoir une planification plus efficace par un choix judicieux entre les actions ultérieures possibles. Cela implique une analyse critique de différents aspects de l'élaboration et de l'exécution d'un programme et des activités qui le composent, de sa pertinence, de sa formulation, de son efficacité, de son coût et de son acceptation par toutes les parties intéressées [22].

En effet, Demarteau a identifié 3 composantes de l'évaluation :

- un processus de recueil et de structuration de l'information, mais qui ne se réduit ni à des informations quantifiées, ni aux procédures expérimentales dont l'évaluation ;
- se réfère à la production d'un jugement de valeur sur l'action ;
- comprend l'utilisation de ce jugement pour prendre des décisions sur le déroulement de l'action [23].

En santé, l'évaluation est réservée à des domaines bien particuliers, nouvelle procédure diagnostique et thérapeutique, dispositif implantable, matériel à usage unique, etc. [24]. Ce terme a longtemps été tabou car l'idée d'une évaluation allait à la rencontre du sacro-saint principe de liberté des médecins. Son intégration dans les mœurs hospitalières est, donc, très récente et soulève encore de nombreuses réticences.

L'évaluation en santé consiste notamment à mesurer l'efficacité d'un traitement, d'une intervention, des pratiques médicales individuelles ou collectives, d'un service dans son ensemble, ou bien d'un établissement de santé (performance, efficacité, résultats, etc.). En médecine, au moins 3 champs sont concernés : les structures de santé, les stratégies et les résultats en santé.

Notre projet s'est plus particulièrement intéressé à l'évaluation d'une technique innovante faisant partie d'une stratégie diagnostique en cancérologie. Avant d'effectuer une telle évaluation, il faut tout d'abord comprendre les éléments composant une pratique ou une stratégie médicale. La pratique des médecins, comme indiquée par Wennberg et Gittelsohn, puis Eddy, est influencée par un mécanisme dans lequel l'incertitude professionnelle se manifeste tout au long du processus de décision médicale. Le médecin doit tour à tour, dans la formalisation de sa décision médicale [25,26] :

- poser un diagnostic (au sens large) relativement à une pathologie plus ou moins bien définie, et à une situation plus ou moins limpide quant à la distinction entre le normal et le pathologique (gravité, retentissement, ...)
- sélectionner une ou plusieurs modalités de prise en charge dans un contexte où l'information scientifique peut être ambiguë, contradictoire, pléthorique et difficilement mobilisable ou synthétisable ;
- estimer les probabilités de réussite de la prise en charge retenue et en observer les résultats ;
- le tout en tenant compte des préférences du patient.

Il est donc évident, que le diagnostic, premier pas dans la prise en charge d'un patient, est un des éléments essentiels de la décision médicale [27]. Qu'est-ce qu'un diagnostic ? Le mot diagnostic (en anglais *diagnosis*), du grec *dia* (à travers) et *gnôsaï* (connaître), est l'acte par lequel le médecin trouve une maladie dans le cadre nosologique grâce au regroupement des symptômes que présente le patient. Le diagnostic est "la connaissance qui s'acquiert par l'observation des signes" [28-30]. La bibliothèque Nationale de Médecine (NLM) donne la définition suivante : "The determination of the nature of a disease or condition or the distinguishing of one disease or condition from another. Assessment may be made through physical examination, laboratory tests, or the like, and may be assisted by computerized programs designed to enhance the decision-making process".

Selon Richardson [31] le processus diagnostique comporte au moins cinq composantes :

- le recueil des éléments cliniques par l'entretien et l'examen ;
- la formulation d'une synthèse ou l'identification d'un "point d'intérêt clinique" ;
- le diagnostic différentiel d'un problème clinique donné chez un patient donné ;
- le choix des examens complémentaires et de leur algorithme ;
- l'interprétation des résultats de ces examens.

Le diagnostic est donc un processus complexe qui a fait l'objet de nombreuses tentatives de modélisation [28,32]. En effet, la plupart des médecins utilisent, isolément ou ensemble, différentes techniques visant à comparer la situation clinique à laquelle ils sont confrontés avec leurs connaissances ou leurs expériences antérieures. Le diagnostic médical n'est donc pas seulement une activité de classification ou de catégorisation car il est orienté par la prise de décision. Il prend souvent la forme d'un pronostic, dans la mesure où l'activité médicale vise à prévenir le mieux possible les conséquences néfastes des maladies sur les patients [33]. En effet, à une situation clinique donnée correspond une multitude de pratiques médicales de prescription d'actes diagnostiques. Nous avons appelé l'ensemble de ces actes diagnostiques : une stratégie diagnostique. En situation réelle, les médecins utilisent des stratégies ou heuristiques qui leur permettent d'appréhender la complexité des situations dans lesquelles ils sont engagés. Or le choix des stratégies de prise en charge (diagnostiques ou thérapeutiques) observé est très vaste. Il est déterminé, entre autre, par les recommandations de bonne pratique clinique qui sont "des propositions développées méthodologiquement pour aider le clinicien et le malade dans la décision concernant le caractère approprié des soins dans des circonstances cliniques données." [34]. Les recommandations finales situent les soins avec des niveaux de preuves apportant les meilleurs résultats en termes de santé qui devraient être au meilleur bénéfice du patient. Le praticien devra donc, dans chaque situation clinique, apprécier l'ensemble des éléments et prendre les décisions en partage avec son patient. Le but est de le diagnostiquer le plus rapidement et diminuer les risques en évitant au maximum les examens invasifs potentiellement inutiles. D'où l'intérêt considérable d'utilisation d'une technique non invasive performante.

En l'occurrence, l'évaluation des stratégies médicales (diagnostique ou thérapeutique) est une activité importante afin de déterminer celles qui sont utiles ou non pour le malade [35], mais elle n'a de sens que si cela permet, par la suite, de prendre des mesures en fonction des résultats pour tenter d'améliorer le fonctionnement [36].

En 2003, dans le cadre de la mise en place des caméras Tomographie par Emission de Positons (TEP) en France, le Standard Option et Recommandation (SOR) d'utilisation de la TEP en cancérologie a été publié. En pathologie thoracique, cette technique était indiquée notamment pour différencier un nodule bénin d'une tumeur maligne, préciser l'envahissement ganglionnaire locorégional des cancers broncho-pulmonaires, et rechercher des métastases à distance [37]. Cette indication pourrait donc conduire à une modification des modes de raisonnement, des attitudes et pratiques diagnostiques / thérapeutiques des médecins. Dans ce cas une évaluation doit étudier ou

apprécier et comparer sur des bases objectives l'efficacité des stratégies, détecter et quantifier les écarts, imaginer et fournir les éléments correctifs et étudier ses conséquences pour le malade.

## **1.2. Niveaux de l'évaluation des stratégies diagnostiques**

La diffusion accrue des nouvelles technologies de santé a donné lieu à des améliorations remarquables en termes de l'organisation et la dispensation des traitements, de santé et de qualité de vie des patients. Des études ont montré que le résultat d'un test diagnostique, par exemple, peut modifier la stratégie diagnostique/ thérapeutique du patient [7-9]. Par conséquent, le changement de la stratégie diagnostique/ thérapeutique pourrait influencer directement ou indirectement le devenir à court et à long termes du patient. Fletcher et. al. a illustré un modèle simple comprenant 5 variables pour comprendre le rôle d'un test diagnostique. Ces variables sont liées comme suit :

la vraie maladie → le résultat positif du test → un diagnostic précis de la maladie → changement du traitement → changement du résultat de santé (outcomes).

Ils ont constaté que l'objectif principal serait d'avancer le temps du diagnostic et ensuite changer le temps et/ou le type du traitement. Sachant qu'une stratégie diagnostique, en général, comprend plusieurs tests et que beaucoup de tests sont inter-dépendants. Il est donc important d'avoir une estimation précise de la sensibilité de chaque stratégie [38]. Néanmoins, l'évaluation d'une technique diagnostique est plus compliquée que l'évaluation d'une nouvelle technologie thérapeutique car un test diagnostique produit des effets (résultats) à plusieurs niveaux hiérarchiques. Ils peuvent être classés en 6 niveaux [38-40].

### Niveau 1 : l'efficacité technique (Technical efficacy)

L'efficacité technique est liée aux paramètres techniques propres à la technologie en question. Ce niveau d'efficacité est apprécié par les médecins, les biochimistes ou les physiologistes dans des conditions expérimentales optimales (conditions de laboratoire). Par exemple, dans le cas d'une nouvelle technologie d'imagerie, c'est la résolution de l'image produite par l'appareil.

### Niveau 2 : l'efficacité diagnostique (Diagnostic accuracy efficacy)

L'efficacité diagnostique est la capacité de la technologie à fournir des informations cliniques utiles qui peuvent être utilisées dans la prise en charge des patients. Son test établi dans le cadre d'une situation clinique précise, elle est mesurée par des indices comme la sensibilité, la spécificité ou la surface sous la courbe ROC.

### Niveau 3 : l'efficacité stratégique (Diagnostic thinking efficacy)

C'est la conséquence du nouvel examen sur la manière dont les cliniciens prescrivent d'autres tests diagnostiques. Par exemple, une nouvelle technologie diagnostique conforterait les cliniciens dans leurs décisions cliniques diagnostiques ou thérapeutiques.

### Niveau 4 : l'efficacité « thérapeutique » (Therapeutic efficacy)

L'efficacité « thérapeutique » peut être définie comme l'effet de la nouvelle technologie diagnostique sur la stratégie thérapeutique des patients. C'est le changement (ou le non changement) de traitement délivré aux patients, suite à l'utilisation d'un nouveau test diagnostique.

### Niveau 5 : l'efficacité sur la santé (Patient Outcome efficacy)

L'efficacité sur la santé des patients est le résultat obtenu à long terme de la nouvelle technologie diagnostique sur la survie des patients ou sur leur qualité de vie.

### Niveau 6 : l'efficacité sociale (Societal efficacy)

L'efficacité sociale concerne l'influence sur la société toute entière afin qu'elle admette l'utilisation de la nouvelle technologie diagnostique dans la prise en charge des malades. En d'autres termes, c'est la réponse à la question : est-ce que la réalisation du nouveau test est efficiente du point de vue de la société ?

Fletcher et. al. a précisé ensuite qu'en dépit de son efficacité technique, il est important de démontrer l'influence d'un test diagnostique sur le diagnostic, le traitement, ou les résultats de santé des patients (réduire le risque de faire du tort aux patients) et d'identifier les caractéristiques des patients qui peuvent en bénéficier le plus [38]. Ceux qui sont intéressés par la justification des allocations de ressources en santé, peuvent ensuite effectuer le niveau 6 de l'évaluation [39].

### **1.3. Typologie de l'évaluation**

Quelques auteurs indiquent que le mot évaluation est habituellement utilisé dans des sens différents [41,42] :

- Le premier sens est celui de donner la valeur de quelque chose, *de mesurer*, par exemple évaluer (mesurer) la fréquence d'une maladie ou du risque d'un comportement. Il concerne, donc, des concepts bien connus des épidémiologistes dans le champ des états de santé.

- Le second sens est celui de porter un jugement de valeur sur un objet (l'activité des professionnelles de santé). L'évaluation est donc l'appréciation systématique d'une intervention en vue de déterminer dans quelle mesure elle a atteint les objectifs qui lui sont assignés et quelle est son efficacité.

A partir de cette indication, deux grands types d'évaluation peuvent être distingués [42]:

#### **1.3.1. Recherche évaluative**

Ce type d'évaluation a pour but de démontrer l'efficacité théorique ou réelle de l'action qui est exprimée sous forme d'un état de santé. Dans cette approche, le chercheur constitue son propre groupe interne de référence et compare des sujets ayant bénéficié de l'intervention à des sujets n'en ayant pas bénéficié. Les méthodes expérimentales sont celles qui apportent le plus haut niveau de preuve à cette efficacité.

#### **1.3.2. Evaluation professionnelle**

Elle a pour objectif de vérifier l'efficacité de l'intervention, telle qu'elle a été mise en place dans la pratique habituelle. Elle vérifie la qualité, l'efficacité réelle et l'efficience dans un contexte d'application donné. Il s'agit de comparer la pratique à des références externes définies au préalable et qui théoriquement ont été obtenues à partir des résultats de l'évaluation de recherche.



## **1.4. Méthodes de l'évaluation des stratégies diagnostiques**

La méthode choisie détermine : quand, qui, et comment le chercheur va effectuer l'évaluation et mesurer les résultats. Une évaluation bien planifiée et organisée permettra alors d'obtenir des résultats robustes avec un degré de confiance élevé. Elle aidera également le chercheur à estimer ou identifier les résultats chez ceux qui n'auront pas reçu l'intervention.

Briançon, S. et al et Girard F. et al ont proposé trois méthodes [42,43]:

### **1.4.1. La méthode de l'expérimentation randomisée**

Cette méthode est caractérisée par le fait que le chercheur détient le contrôle complet de la nature de l'intervention, du moment de son utilisation (traitement ou intervention), de la sélection des sujets qui vont en bénéficier et de l'allocation de l'intervention, ce qui permet d'éviter l'apparition de différences (autres que l'intervention) en cours d'étude. Une autre qualité de cette méthode est que les groupes comparés sont constitués par tirage au sort. L'essai clinique en est le cas le plus connu en médecine. Il s'agit d'évaluer l'efficacité d'un certain traitement, souvent nouveau, dans le but de l'appliquer à des sujets de son choix et de comparer les réponses avec celles produites par des sujets non traités. Néanmoins, cette méthode est jugée inappropriée dans l'évaluation d'une nouvelle technique médicale, car elle est difficile à mettre en place, coûteuse et nécessite un temps considérable [44].

### **1.4.2. La méthode de l'expérimentation non - randomisée**

Dans cette méthode, le choix des sujets bénéficiant de l'intervention étudiée est contrôlé par le chercheur, mais il est fait sans tirage au sort. Deux types d'expérimentations peuvent être utilisés : les enquêtes dites « avant - après » et « ici - ailleurs ». Bouyer a souligné que ces types d'enquête ne sont pas limités au cas expérimental, et se rencontrent aussi dans le cadre des enquêtes d'observation. Il est donc utile d'élargir la définition au cas où le choix des sujets bénéficiant de l'intervention n'est pas à proprement parler maîtrisée par le chercheur mais où la mise en place est globale et ne dépend pas de chaque individu. Cela se produit par exemple, lorsqu'une technologie apparaît et s'étend rapidement à toute une population [43].

### **1.4.3. La méthode observationnelle**

Cochran a défini l'étude observationnelle comme «une comparaison empirique entre le groupe d'intervention et le groupe contrôle avec l'objectif d'éclaircir la relation entre la cause et l'effet lorsqu'il n'est pas possible de désigner les sujets au groupe traitement ou témoin » [45,46].

Il s'agit donc d'enquêtes où l'expérimentation est impossible, par exemple, si :

- on cherche à analyser a posteriori les effets d'une technologie déjà en place ;
- on a besoin d'une réponse urgente ;
- on veut étudier l'acceptabilité l'utilisation d'une technologie, d'une mesure préventive dans une population ;
- on veut exercer une surveillance épidémiologique des évolutions et des pratiques médicales [43].

Les enquêtes observationnelles peuvent être effectués de façon suivante :

#### ***1.4.3.1. Enquêtes avant – après et ici – ailleurs***

Elles se présentent de la même façon que dans le cas expérimental ; la mise en place de l'intervention n'est cependant pas programmée de façon « volontaire ». De ce fait, souvent plusieurs modifications connexes accompagnent la mise en place de l'intervention. Il est donc, plus difficile d'isoler un effet propre de l'intervention.

L'avantage du gain de temps est important. Cette pratique correspond aussi aux situations où l'on souhaite évaluer a posteriori une nouvelle technique médicale déjà implantée dans un service hospitalier ou dans la population générale. Ces méthodes peuvent être utiles également pour décrire ou mieux comprendre le processus du changement de comportement et génère des hypothèses à tester par la suite par une évaluation plus rigoureuse [47,48]. Néanmoins, elles sont limitées par la possibilité de biais de sélection ; les malades recevant le nouveau traitement / intervention ayant un pronostic différent des autres (biais d'indication) [43].

#### ***1.4.3.2. Enquêtes de cohorte***

La comparaison de l'état de santé s'effectue entre sujets exposés et non exposés à l'intervention étudiée. Les deux groupes se sont constitués « spontanément » contrairement à la situation expérimentale et cohabitent géographiquement et dans le temps contrairement aux enquêtes ici - ailleurs et avant - après.

Le recueil de données peut être effectué de façon prospective ou rétrospective. La première permet de s'assurer que les causes potentielles (y compris une intervention) sont survenues avant le résultat (une maladie ou autre) et éviter ainsi le débat sur le sens de la causalité. Un autre avantage est qu'une même étude peut permettre au chercheur d'examiner plusieurs hypothèses. Une étude sur l'exposition au tabac, par exemple, permet simultanément d'observer la mortalité associée aux maladies cardiovasculaires, au cancer du poumon ou à d'autres causes d'intérêt. Elle rend possible le calcul d'un risque relatif de développer la maladie. Cependant, elle présente aussi des limites. La première est liée à la perte de vue des sujets inclus, notamment si l'on s'intéresse à l'estimation de l'incidence (nombre de cas sur une période donnée) de la maladie. Car la perte de quelques sujets va affecter le numérateur et donc sous-estimer le calcul. La deuxième est l'auto-sélection où les participants ont des caractéristiques différentes des non-participants. Les répondants au questionnaire de qualité de vie, par exemple, peuvent être en meilleure santé que les non-répondants. Financièrement, ce type d'enquête peut coûter cher, notamment si la maladie étudiée est rare nécessitant d'inclure un grand nombre de sujets. Une étude rétrospective peut être plus économique car toutes les données nécessaires sont en général déjà disponibles. Néanmoins, souvent elles ne sont pas complètes ou sont restreintes à des informations exigées par l'étude.

#### ***1.4.3.3. Enquêtes cas – témoins***

Contrairement aux enquêtes de cohorte, ce type d'étude est effectué de façon rétrospective. Les sujets atteints de la maladie étudiée peuvent être appariés sur certaines caractéristiques comme l'âge, le sexe, le lieu de résidence, etc. avec ceux non-malades. Ensuite, l'enquêteur cherche les sujets qui ont été exposés à un certain agent / une intervention. Ce type d'étude permet d'estimer le rapport des cotes ou « odds ratio » (le rapport de l'odds de l'événement dans le groupe exposé divisé par l'odds de l'événement dans le groupe non-exposé). Il s'avère très utile lorsque la maladie étudiée est rare ou quand la période de latence entre l'exposition et la survenue de la maladie est longue. Il se réalise à un moindre coût que les enquêtes de cohorte car il n'y a pas de suivi [49].

Cependant, ses inconvénients restent assez importants. Premièrement, les risques de biais dus aux éventuels manques de comparabilités des cas et témoins. Deuxièmement, les risques de biais d'indication ou de contre-indication liés aux choix qui ont conduit à ce que tel ou tel sujet bénéficie de l'intervention étudiée. Les sujets malades peuvent aussi être plus informatifs en ce qui concerne leur exposition à un tel ou tel agent et donc biaiser le résultat (biais de mesure).

## 1.4. Validité interne et externe du résultat

**La validité interne** est définie comme le degré avec lequel les résultats de l'étude (changement de l'état de santé, cognitive, etc.) s'appliquent à l'échantillon des malades étudiées. La question posée est donc : est-ce que l'intervention « A » a produit le résultat « B » ? Où il y a-t-il d'autres facteurs que « A » qui ont produit « B » ?

**La validité externe** est la mesure où l'impact de l'intervention peut être généralisé à d'autres situations ou une autre population à risque ayant les mêmes caractéristiques.

Une évaluation doit avant tout pouvoir mesurer si les résultats observés étaient bien les produits de l'intervention. De ce fait, le chercheur doit prendre en compte quelques menaces suivantes [50]:

*Evolution de l'environnement.* C'est la survenue d'événements imprévus, non contrôlés par le chercheur pendant l'intervention qui pourraient changer les comportements des acteurs / sujets concernés. La loi Evin interdisant de fumer dans le lieu public, par exemple, peut changer les comportements des gens, et donc, masquer la validité interne d'une intervention sevrage au tabagisme.

*Sélection.* Il s'agit d'un biais lorsque les répondants à l'étude n'ont pas les mêmes caractéristiques (par ex : socio – démographiques) que les non-répondants.

*Instrument.* Ce biais se produit lorsque le chercheur n'utilise pas les mêmes instruments de mesure dans les groupes (cas – témoin, ici – ailleurs, avant – après, exposé – non exposé) pour mesurer l'intervention.

## CHAPITRE 2

### MALADIES EN ONCOLOGIE BRONCHO – PULMONAIRE

Le cancer bronchique primitif, toutes formes confondues, reste la première cause de décès chez l'homme et troisième chez la femme en France en 2007. Le nombre de nouveaux cas a été estimé à 25,000 et 9,200 en 2009 alors on avait observé environ 22,000 décès chez l'homme et 6,500 chez la femme respectivement en 2007 [51]. Son incidence était plus élevée chez l'homme et une étude de l'INVs a montré que les femmes sont beaucoup plus touchées par ce cancer qu'il y a 15 ans. Ceci est lié au fait que la consommation tabagique des femmes augmente alors que celle des hommes diminue [52].

Malgré l'amélioration de connaissance sur la maladie et l'innovation des technologies diagnostique ou thérapeutiques plus performantes, les taux de survie global à 5 ans ne se sont pas améliorés. En France, ils s'établissent à 11,5 % chez l'homme et à 16% chez la femme. Ils se situent parmi les plus élevés d'Europe [53]. Le stade du cancer au moment du diagnostique demeure le facteur le plus déterminant de la survie des patients [54] et il dépend de l'efficacité de la prise en charge diagnostique. Cependant, tout diagnostic de cancer comporte des délais. Les patients, les médecins et le système de santé y contribuent tous. Les délais de prise en charge se produisent au niveau des médecins et du système de santé et soulignent le temps écoulé entre la première visite médicale, habituellement chez un médecin de famille, et le début du traitement [55]. Une récente méta analyse d'études sur le cancer du sein a fait valoir que des délais de plus de trois mois entre le premier symptôme et le traitement (désigné sous le nom de « délais totaux ») sont associés à une survie plus courte de cinq années [56]. Cette relation est moins précise dans d'autres types de cancer. Il est difficile d'évaluer les répercussions qu'aurait pu avoir le délai chez un patient donné [55]. Néanmoins, une étude a démontré que l'allongement des délais est associé à une plus grande détresse psychologique notamment chez les femmes [57]. Dans certains cas, les patients pourraient ressentir l'impression que le médecin a commis une erreur en ne diagnostiquant pas plus rapidement le cancer.

Ce chapitre aborde les aspects épidémiologique, étiologique, la prise en charge, les traitements et le pronostic de 2 pathologies en oncologie broncho-pulmonaire : nodule pulmonaire isolé (NPI) et cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).

## **2.1. Nodule Pulmonaire Isolé (NPI)**

### **2.1.1. Epidémiologie**

Un nodule pulmonaire isolé se définit comme une opacité ronde de moins de 3 cm de diamètre. Aux Etats-Unis, durant l'examen radiographie pulmonaire (RP) les médecins ont identifié de façon fortuite environ 1 cas de nodule pulmonaire sur 500 clichés RP [58] ou 170 000 nouveaux cas par an [59]. Deux études récentes sur le dépistage du cancer du poumon ont montré qu'environ 23 à 51% des fumeurs âgés de 50 ans et plus auraient au moins un nodule pulmonaire [60,61]. Cependant, une autre étude a constaté que l'augmentation de la sensibilité de la tomodensitométrie (TDM) dans la détection des micronodules a souvent révélé une présence de nodules multiples, où l'un d'entre eux peut être un nodule malin. Les médecins ont identifié des nodules multiples en TDM chez au moins 50 % des patients initialement suspectés ayant un NPI en examen RP [62].

Selon les caractéristiques du patient et du nodule, un NPI peut être malin ou bénin. La fréquence de malignité varie selon la population. Dans leur étude, Rubins et Rubins ont rapporté que la prévalence de malignité a augmenté avec l'âge, de 36% chez les personnes moins de 45 ans à 96% chez ceux  $\geq 75$  ans ( $p < 0,001$ ) [63]. Cependant, dans une population non-sélectionnée, un nodule détecté dans le cliché de radiographie pulmonaire (RP) a une probabilité de malignité entre 20-40% [64-66].

### **2.1.2. Caractéristiques d'un NPI**

Découvrir une ou plusieurs opacités sur un cliché thoracique, c'est se poser la question de savoir si les anomalies découvertes sont de nature bénigne ou maligne. L'usage de la tomodensitométrie a considérablement enrichi la sémiologie radiologique des opacités rondes, sans cependant pouvoir apporter dans tous les cas la certitude, qui reste habituellement du seul domaine anatomopathologique.

- Evaluation morphologique

En général, plus le nodule est petit, plus la probabilité est grande qu'il soit bénin : 80% des bénins sont moins de 2 cm. Néanmoins, la petite taille seule ne permet pas d'exclure le cancer du poumon parce que 15 % des malins sont  $\leq 1$  cm de diamètre et environ 42% sont  $\leq 2$  cm [67-72].

La taille d'un NPI est liée à la capacité du nodule de se développer. Son temps de doublement (doubling time<sup>\*</sup>) est déterminé, entre autres, par le type des cellules qui le composent. Un nodule de 2 cm de diamètre, par exemple, peut être constitué entièrement de cellules cancéreuses ou de cellules cancéreuses plus stroma, nécrosis, hémorragie etc. [73]. Malheureusement, une tumeur souvent est indétectable en examen radiographique pour 75% de sa vie [74]. Quelques études ont estimé que le 'doubling time' d'une tumeur maligne se situe entre 20 à 400 jours [66,74,75]. Une tomodynamométrie (TDM) de haute résolution volumétrique a permis d'identifier que tous les nodules malins se sont développés en double en moins de 177 jours [75].

Dans le nodule bénin, la présence de calcification est un argument important pour identifier la bénignité d'un NPI dont 4 types de calcification nodulaires existent:

- une calcification nodulaire centrale est évocatrice d'un granulome ;
- une calcification nodulaire excentrée est évocatrice d'un processus expansif refoulant en périphérie la calcification d'un granulome ;
- des calcifications curvilignes périphériques évoquent une lésion secondaire enkystée dans le poumon, par exemple un tuberculome ;
- des calcifications en « pop-corn » ou en noyaux de leucocytes polynucléaires évoquent une mésoenchymome ou un foyer caséux calcifié.

Les spiculations ou les caractéristiques irrégulières de contours d'un nodule, liés à l'extension radiale des cellules malignes avec intra-lobulaire septae, lymphatique et vaisseaux sanguins, indiquent une probabilité élevée de malignité [74]. En revanche, des contours lisses ne sont pas un indicateur de bénignité car 23% des nodules présentant cette caractéristique se révélaient malins [64,76].

---

\* Doubling time est un terme un biologie indiquant le temps nécessaire pour une cellule pour se diviser ou des cellules (comme une tumeur) pour se développer en double (en volume) - [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)

- Evaluation topographique

Soixante-dix pourcent de nodules malins se situent aux lobes supérieurs du poumon [60,77,78]. Cependant, les nodules bénins, en général, s'étalent sur les deux parties, supérieure et inférieure, du poumon [77].

- Diagnostic

**Tableau 1. Diagnostic différentiel d'un NPI [43,67] :**

Type de cause	Entité de la maladie
<b>Néoplasique</b>	
Maligne	Carcinome pulmonaire primaire
	Lymphome pulmonaire primaire
	Tumeur carcinoïde pulmonaire primaire
	Métastase solitaire
Bénigne	Hamartome
	Chondrome
<b>Inflammatoire</b>	
Infectieuse	Granulome (tuberculose, fungus)
	Infection nocardia
	Pneumonie ronde
	Abcès
Non infectieuse	polyarthrite rhumatoïde *
	Wegener granulomatose*
<b>Vasculaire</b>	
	Malformation artérioveneuse
	Infarctus
	Hématome
<b>Congénitale</b>	
	Atrésie bronchique
	Séquestration
<b>Autres</b>	
	Objets externes
	Pseudotumeur
	Plaque ou masse pleurale
*en générale il s'agit des lésions multiples	

Les études ont montré que dans 30 à 40% des cas, un NPI est diagnostiqué malin [43,67,69,79,80].



### 2.1.3. Bilan diagnostique et thérapeutique

Tout nodule pulmonaire solitaire nouvellement diagnostiqué qui ne possède pas de caractéristique d'allure bénigne doit être considéré comme étant de lésion maligne jusqu'à preuve contraire [81]. Pratiquement tous les nodules peuvent être réséqués par chirurgie, qui est l'approche idéale, à la fois diagnostique et thérapeutique. Pour la plupart des malades avec nodules supérieurs à 1 cm, il convient de procéder à un diagnostic tissulaire. Selon la localisation et la taille de la lésion ainsi que le contexte du patient (comorbidités), ce diagnostic peut être obtenu par une biopsie transthoracique (guidée sous contrôle TDM) ou cytoponction transbronchique, ou alors par biopsie excisionnelle effectuée par thoracoscopie vidéo assistée (VATS). Les résultats (obtention d'un diagnostic conclusif) dépendent de l'expérience des investigateurs ainsi que de leurs équipes. Néanmoins, ces examens invasifs, posent un risque pour les patients [82,83]. Quelques études ont montré qu'une biopsie transthoracique guidée par TDM, par exemple, pourrait générer des complications : hémorragie chez 23 à 44 % et pneumothorax chez 17 à 26 % des patients [84-86]. L'utilisation de la TEP ou TEP/TDM dans la prise en charge des nodules pulmonaires supérieurs à 1 cm a évolué pour devenir le meilleur test permettant à la fois de déterminer l'origine bénigne ou maligne d'une lésion, avant comparaison histologique, et d'évaluer le médiastin (atteinte ganglion médiastinale) avec une sensibilité avoisinant 90 %, mais une spécificité moindre, notamment en cas de ganglions élargis (<80 %). Une confirmation histologique est nécessaire pour confirmer la présence d'une atteinte ganglionnaire médiastinale tumorale en cas d'hypercaptation à la TEP/TDM. En l'absence de métastases à distance et d'hypercaptation médiastinale à la TEP/TDM, l'exérèse pulmonaire devrait être considérée en cas de présomption de cancer non à petites cellules, tandis qu'en cas d'hypercaptation médiastinale à la TEP/TDM, un bilan d'extension médiastinal doit être effectué avant de procéder à une exérèse pulmonaire dans le but de confirmer/exclure une atteinte ganglionnaire ipsilatérale (N2) et controlatérale (N3) [87].

Une étude récente a démontré la performance des scanners hybrides TEP/TDM de dernière génération avec une sensibilité de 97 %, une spécificité de 85 % et une précision de 93 % pour les nodules supérieurs à 7 mm [88]. Malheureusement, la plupart des études indiquent que 90 % des nodules pulmonaires solitaires sont inférieurs à 7 mm. Bien qu'il soit généralement admis qu'une sensibilité optimale de l'examen TEP ne soit obtenue qu'à partir de nodules de taille de 1 à 2 cm, il peut s'avérer utile d'effectuer un examen TEP/TDM pour des nodules suspects entre 0,5 à 1 cm, qui pourraient être excisés si l'examen TEP se révélait positif [89]. En cas d'examen négatif dans des tumeurs de cette taille, aucune conclusion n'est possible quant à la présence de cellules

tumorales et un suivi radiologique s'impose. Il existe cependant une étude récente montrant que les tumeurs carcinoïdes seraient mieux détectées par TEP-FDG que ce que l'on pensait jusqu'à présent avec une sensibilité de la TEP d'environ 75 % [90].

En cas d'infiltration massive ou controlatérale du médiastin à la TEP/TDM, la confirmation pathologique se fait d'avantage par cytoponction transthoracique ou transbronchique (patients a priori inopérables). En revanche, en présence d'une hypercaptation médiastinale ipsilatérale et localisée, la vidéo-médiastinoscopie est préférable car cette méthode permet un bilan d'extension médiastinal plus complet et systématique que la cytoponction transbronchique (exclusion de micrométastases ganglionnaires au niveau des ganglions paratrachéaux des régions ATS 2, 3, 4 et intertrachéo-bronchique ATS 7). Le bilan d'extension médiastinal approprié est d'une importance primordiale parce qu'une atteinte ganglionnaire controlatérale (N3) est traitée par radiochimiothérapie seule, tandis qu'une atteinte ganglionnaire ipsilatérale (N2) se traite par une chimiothérapie / radiochimiothérapie néoadjuvante suivie par une résection en cas de bonne réponse (réévaluation par TEP/TDM). Seul un bilan d'extension par médiastinoscopie permet d'exclure / confirmer la présence de micrométastases ganglionnaires qui se trouvent chez 10 à 30 % des patients à tumeurs potentiellement opérables et dont la résection primaire (sans pré traitement) donne des résultats non satisfaisants (survie à 5 ans pour N2 microscopique, résection complète : 10 à 30 %). En revanche, la médiastinoscopie ne permet pas d'accéder aux sites ganglionnaires suivants : fenêtre aortopulmonaire (ATS 5), médiastinal antérieur (ATS 6) et paraoesophagien (ATS 8). Dans ce cas, les investigations chirurgicales (vidéo-médiastinoscopie) et pneumologiques (cytoponction transbronchique ou transoesophagienne) seront complémentaires [87].

L'enchaînement de ces examens à visé diagnostique entraîne des délais et il est important qu'ils soient courts pour que le médecin et le patient puissent procéder aux traitements appropriés le cas échéant. Dans notre étude sur la prise en charge du NPI, nous avons défini ces délais comme le temps écoulé entre le début du bilan diagnostique (la date de l'examen tomodensitométrie où le médecin a identifié la présence d'un nodule) et la date où le médecin a identifié la nature du nodule ou a décidé de commencer le traitement.

## **2.2. Cancer du Poumon Non à Petites Cellules (CPNPC)**

### **2.2.1. Epidémiologie**

Les principaux types histologiques d'un cancer du poumon sont classés en 2 groupes: les cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) (cancer épidermoïde, adénocarcinome et cancer à grandes cellules) et les cancers du poumon à petites cellules (CPPC). Notre étude s'intéresse au cancer du poumon non à petites cellules qui représente environ 80% des cancers du poumon [91-93].

### **2.2.2. Caractéristiques d'un cancer du poumon**

Comme mentionné ci-dessus, il existe trois sous types de CPNPC :

- Cancer épidermoïde : lésions centrales, endobronchiques avec un développement très lent et demeurant localisées ; une apparition tardive des métastases ; il est souvent lié au tabac. Ce type représente environ 30% de CPNPC.

- Adénocarcinome : lésions périphériques, souvent sans symptômes avec un développement précoce des métastases ; survient plus chez les femmes et moins relié au tabac. Il se trouve dans environ 30 % de cas de CPNPC.

- Carcinome à grandes cellules : avec une large masse périphérique ; semblable à l'adénocarcinome mais moins différencié ; s'évolue plus rapidement ; métastase aux ganglions régionaux et à distance. [91-93].

### **2.2.3. Bilan diagnostique et thérapeutique**

Le diagnostic d'un cancer du poumon se fait suivant la classification de l'OMS. Le spécimen histologique ou cytologique peut être obtenu à partir de la tumeur primaire, ganglion ou les sites métastatiques [94].

Après le diagnostic initial, il est nécessaire d'identifier avec certitude le stade du cancer afin de déterminer la meilleure option thérapeutique pour le patient et estimer le pronostic. Chez les patients ayant un CPNPC, les bilans d'extension recommandés sont :

- L'examen physique et l'histoire complète (antécédents médicaux) ;

- La tomодensitométrie thoracique et abdominale assistée par ordinateur (CT-scan) ;
- Imagerie Résonance Magnétique (IRM) ou CT-scan du crâne en cas de suspicion d'anomalie neurologique ;
- Scintigraphie osseuse en cas de présence de douleur osseuse, d'un taux de calcium élevé ou d'un niveau des phosphatases alcalines important [91-94].

Chez les patients pour lesquels un traitement radical est envisagé les étapes suivantes sont recommandées :

- Pour les candidats à la chirurgie :
  - TEP-FDG du corps entier ;
  - Examens invasifs médiastinaux :
    - Un résultat positif de la TEP doit être confirmé pathologiquement ;
    - Les procédures invasives peuvent être supprimées chez les patients ayant une tumeur périphérique et un résultat négatif de la TEP-TDM sur les ganglions médiastinaux et hilaires.
- Chez les patients avec un cancer potentiellement guérissable par les traitements radicaux :
  - En présence d'effusion pleurale ou péricardique, l'examen cytologie d'effusion pleurale ou péricardique doit être réalisé ;
  - Chez les patients ayant une lésion métastatique, il est recommandé d'effectuer une biopsie pour le confirmer.
- IRM ou TDM du crâne va être prescrit [94].

#### **2.2.4. Stades du cancer du poumon**

Le bilan pré -thérapeutique ou le bilan d'extension permet d'établir le stade du cancer. L'American Joint Committee for Cancer a établi la classification basée sur la taille de la tumeur (T), l'envahissement ganglionnaire (N) et la présence ou l'absence de métastases à distance (M) [92,95] :

Tumeur primaire (T)

Tx Tumeur prouvée par l'existence de cellules malignes dans les sécrétions bronchiques mais non visualisée par l'imagerie ou la bronchoscopie

T1 T ≤ 3 cm entourée par le parenchyme pulmonaire ou la plèvre viscérale, sans signe bronchoscopique d'envahissement au-delà de la bronche lobaire

- T2 T  $\geq$  3 cm, envahissant la bronche souche, la plèvre viscérale, avec atélectasie ou pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare mais pas à tout le poumon
- T3 Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique, au diaphragme, à la plèvre médiastinale, au péricarde pariétale ; ou tumeur de la bronche souche située à moins de 2 cm de la carène mais ne l'atteignant pas
- T4 Tumeur de toute taille avec extension directe au médiastin, au cœur, aux gros vaisseaux, à la trachée, à l'œsophage et à la carène ; ou plusieurs lésions tumorales dans le même lobe ; ou tumeur avec effusion pleurale maligne

#### Ganglion lymphatiques (N)

- N0 Pas d'adénopathie régionale métastatique
- N1 Adénopathies régionales métastatiques ipsilatérales péribronchiques et/ou ipsilatérales hilaires, y compris une extension directe
- N2 Adénopathie(s) régionale(s) métastatique(s) homolatérale(s) et/ou couc-carénaire(s)
- N3 Adénopathie(s) régionale(s) métastatique(s) controlatérale(s), scalénique(s) homolatérale(s) ou controlatérale(s) ou sus-claviculaire(s)

#### Métastases à distance

- M0 Pas de métastases à distance
- M1 Métastases à distance présentes à des sites spécifiques

A partir de cette classification, les stades différents stades de la maladie ont été définis. Les stades I et II indiquent la présence d'un cancer localisé au poumon. Les stades III et IV représentent respectivement un cancer localement avancé avec adénopathies et un cancer métastatique [91,92,95].

**Tableau 2. Caractéristiques des stades du CPNPC et correspondance entre la classification TNM et les stades cancéreux OMS.**

Stade	Sous-ensemble du TNM			Caractéristiques	Fréquence de diagnostic
Ia	T1	N0	M0	Cancer localisé et opérable	Environ 15 %
Ib	T2	N0	M0		
IIa	T1	N1	M0		Environ 30 %
IIb	T2	N1	M0		
	T3	N0	M0		
IIIa	T1	N2	M0	Cancer localement ou régionalement avancé, souvent opérable	Environ 30 %
	T2	N2	M0		
	T3	N1, N2	M0		
IIIb	Tous T	N3	M0	Cancer localement ou régionalement avancé, inopérable	Environ 50 %
	T4	Tous N	M0		
IV	Tous T	Tous N	M1	Cancer métastatique	

### 2.2.5. Traitements et pronostics

#### Stade I et II

Parmi tous les cas de CPNPC diagnostiqués, environ 25 à 30 % auront une maladie localisée (stades I et II) [95-97]. Pour ces patients, la meilleure option de traitement demeure la résection chirurgicale du lobe pulmonaire contenant la tumeur [91-93,95-98]. Si la tumeur ne s'est pas disséminée plus loin que les ganglions bronchopulmonaires, il est possible de l'enlever complètement par la chirurgie et d'espérer une guérison complète de la maladie [93]. On estime plus de 60% des patients atteints d'un cancer de stade I et que plus de 25% à 55% des patients atteints d'un cancer de stade II survivront pendant au moins 5 ans [92,95,98].

### Stade IIIa

Comme pour les stades précédents, malgré une résection chirurgicale complète, certains patients auront une récurrence de leur cancer et mourront éventuellement d'une maladie métastatique [97]. Dans l'espoir d'améliorer le contrôle de la dissémination microscopique du cancer, l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante est devenue une des options thérapeutiques offertes aux patients [92,99]. En effet, des études randomisées effectuées dans les années 90 ont montré une amélioration significative de la survie chez les patients ayant reçu une chimiothérapie avant la résection de leur cancer [100,101].

### Stade IIIb et IV : traitement palliatif

Pour les patients qui sont au stade IIIb, la présence d'une effusion aggrave leur pronostic avec une survie médiane de 3 à 6 mois. La radiothérapie ne pouvant pas leur être administrée, la chimiothérapie palliative demeure la seule modalité de traitement possible. Au stade IV, la présence de métastases extra thoraciques (os, cerveau, poumon controlatéral, foie, glandes surrénales) rend leur maladie incurable, avec une survie médiane de quelques semaines à quelques mois [95].

# CHAPITRE 3

## TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS (TEP)

### EN ONCOLOGIE BRONCHO – PULMONAIRE

#### 3.1. Principe

La tomographie par émission de positons (TEP) est un examen d'imagerie, « scintigraphie » métabolique faite après l'injection d'un « traceur » faiblement radioactif, le [18F]-flurodéoxyglucose (en abrégé [18F]-FDG) dans le bras du patient par voie intraveineuse. Ce traceur semblable au glucose (sucre) et va se fixer au niveau des tissus cancéreux pour émettre, de façon temporaire, des rayonnements que l'on peut suivre dans l'organisme grâce à une caméra spéciale, une caméra TEP [102]. Le 18FDG a obtenu dès 1998 l'autorisation de mise sur le marché français d'abord pour des indications limitées [37], puis depuis 2003, pour tout patient atteint d'un cancer, à condition que son dossier ait été discuté en équipe multidisciplinaire avec établissement d'une fiche de suivi. Une prise en charge par les organismes sociaux est effective depuis avril 2003 [5].

Les émetteurs de positons sont des isotopes radioactifs d'éléments naturels comme l'oxygène-15, carbon-11, nitrogène-13 et fluorine-18, facilement incorporables dans des molécules sans en altérer les propriétés biologiques, permettant ainsi d'étudier des mécanismes biochimiques intracellulaires [3]. Les radioéléments émetteurs de positons permettent une quantification tridimensionnelle de leur répartition. Le 18fluor est actuellement l'émetteur de positons le plus facilement utilisable en raison de sa demi-vie d'environ 110 minutes par rapport aux 20 minutes du carbon-11, par exemple, soit un temps qui permet le transport de positons depuis un cyclotron, son lieu de production, jusqu'à son site d'utilisation au service de médecine nucléaire [3,103]. Le positon, une fois émis, parcourt quelques millimètres dans les tissus et lors de la rencontre d'un électron du milieu biologique, s'annihile en libérant deux photons de 511 keV émis simultanément et en direction opposée à 180°. Cette propriété permet une localisation du lieu d'émission. La détection de ce rayonnement nécessite des systèmes dont les caractéristiques expliquent les différences de performance, des caméras dites dédiées (TEP) ou de haute performance et des caméras dites à coïncidence (CDET) ou traditionnelles de médecine nucléaire modifiées pour capter ce rayonnement biphotonique de haute énergie. Depuis le début du 21<sup>em</sup> siècle, des caméras hybrides,



permettant l'acquisition quasi simultanée des signaux scintigraphiques et des images radiologiques tomодensitométriques, sont disponibles. Elles permettent une meilleure analyse anatomofonctionnelle [2].

Les lésions malignes ou bénignes peuvent être évaluées de façon qualitative ou semi quantitative par 18F-FDG standardized uptake value (SUV). Les lésions relativement grosses, se développent assez rapidement et métaboliquement actives sont en générale évidente en 18F-FDG. En revanche, les lésions bien différenciées au développement lent, ou de petite taille exhibent peu ou pas d'accumulation et posent un défi en termes de diagnostic. Dans ce cas, l'évaluation semi quantitative peut aider à identifier la nature de ces lésions car le métabolisme du glucose mesuré par PET-FDG est lié au développement d'une tumeur maligne [104]. Une valeur base de SUV indique un taux élevé du glucose dans le sang. Les études ont montré qu'en général un SUV de 2,5 ou moins étaient accepté comme une valeur limite pour diagnostiquer la malignité d'un nodule [105]. Le SUV se calcule comme le rapport de la fixation dans un tissu d'intérêt (en kBq/mL) à un instant donné à la dose injectée au patient (en kBq) rapportée à son volume (en mL). En supposant que le patient a une masse volumique de 1 g/mL, le SUV est calculé en pratique en rapportant la dose injectée au poids du patient (kBq/g) [106,107].

$$\text{SUV} = \frac{\text{fixation dans le tissu d'intérêt (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq)/ poids du patient (g)}}$$

[107]. Néanmoins, quelques auteurs ont recommandé d'utiliser l'évaluation visuelle plutôt que semi quantitative par la valeur SUV pour identifier la nature d'un petit nodule [108].

En oncologie pulmonaire, la TEP au 18fluorodésoxyglucose permet une meilleure prise en charge des patients à tous les stades de la démarche clinique, du diagnostic à la rechute en passant par les phases du traitement et de l'évaluation de son efficacité [5].

### **3.2. Performance**

Le diagnostic d'un cancer s'établit difficilement par les méthodes d'imagerie morphologique seule, expliquant le succès de la TEP en oncologie. Plusieurs études ont démontré la performance de la TEP, en terme de sensibilité et spécificité, par rapport aux autres techniques d'imagerie [1-5]. D'autres ont montré également que l'utilisation de la TEP dans le bilan d'extension du CPNPC a pu éviter environ 20% à 35% des actes chirurgicaux inutiles [109,110]. Maziak et.al. ont démontré,

dans une étude randomisée, que le stade du cancer a été identifié correctement dans 14% des cas chez les patients ayant bénéficié de la prise en charge conventionnelle + la TEP, par rapport à 7% chez les patients qui ont bénéficié de la prise en charge conventionnelle seule ( $p=0,003$ ) [111]. De même, chez 47 patients, le stade ganglionnaire a été correctement établi dans 96% des cas par la TEP contre 79% avec la TDM [112]. Dans le bilan d'extension du cancer du poumon, la TEP au FDG s'annonce comme une alternative sérieuse face aux performances médiocres des méthodes d'imagerie morphologiques et au caractère invasif de la biopsie [113].

En revanche, la TEP a aussi des limites qui sont liées à la résolution spatiale, aux mouvements respiratoires et à l'histologie des cancers. La résolution actuelle des systèmes TEP est voisine de 5-6 mm. De ce fait, l'activité d'une source de petite taille est 'diluée' dans un volume plus grand, entraînant une sous-estimation de l'activité réelle. Cependant les mouvements respiratoires entraînent une 'dilution volumique' des rayonnements émis. Un nodule arrondi, s'il est localisé dans une région à forte mobilité durant le cycle respiratoire, peut prendre sur l'image TEP un aspect linéaire ou ovalaire. Il est d'autant plus marqué que le nodule est de petite taille. Enfin, la fixation du  $^{18}\text{F}$ -FDG dépend du type histologique [114]. Certaines études ont montré que la TEP pouvait donner les résultats faux négatif, notamment dans des cas des maladies de néoplasme de métabolisme bas comme par exemple tumeur carcinoïdes et bronchiolo- alvéolaires [115-118]. Des lésions inflammatoires ou infectieuses peuvent avoir un SUV de FDG significativement élevé. Les tuberculoses pneumonies, cryptococcosis, histoplasmoses, aspergilloses et autres peuvent accumuler de façon substantielle le FDG et montrent un SUV dans un étendu anormal. Néanmoins, la plupart de maladies inflammatoires chroniques et les processus infectieux aigus n'ont pas d'accumulation significative de FDG. Pour cela, la spécificité de la TEP dans l'évaluation des nodules pulmonaires reste importante [119].

### **3.3. Indications**

Le rôle de la TEP a évolué rapidement depuis ces dix dernières années passant d'un outil de recherche à une technique recommandée en pratique clinique. Le développement le plus marquant se trouverait en oncologie où les données d'études ont montré l'efficacité de  $^{18}\text{F}$ -FDG dans la détection des tumeurs malines avec une sensibilité et une spécificité de plus de 90%. En oncologie broncho pulmonaire, la TEP est indiquée dans le bilan diagnostique du nodule pulmonaire isolé et le bilan d'extension du cancer du poumon non à petite cellule.

### **3.3.1. Bilan diagnostique d'un NPI**

En imagerie conventionnelle comme la radiographie pulmonaire (RP) ou tomодensitométrie (TDM), il est souvent difficile d'identifier les caractéristiques bénignes d'un NPI car au-delà des 40% de NPI non calcifiés diagnostiqués bénins, il reste encore des nodules dont les médecins ne peuvent pas déterminer la nature maligne ou bénigne, en utilisant l'examen TDM seul [70,120,121]. Une meta-analyse a rapporté que la TEP était plus précise comme technique d'imagerie pour le bilan différentiel des nodules et lésions pulmonaires. La sensibilité et la spécificité pour ces lésions pulmonaires centrales ont été estimées entre 83 - 100% (moyenne, 96%) et 0 - 100% (moyenne, 73%) respectivement [103].

Dans leur revue, Fischer et. al. ont analysé 800 patients participants dans des études de la performance diagnostique et ont trouvé une sensibilité de 96% et une spécificité de 78% de la TEP au 18F-FDG. Cependant ils ont indiqué que le risque de faux positifs était élevé avec la valeur prédictive positive de 91% et la valeur prédictive négative de 90% [122]. Basé sur des informations similaires, Fletcher et.al. ont suggéré qu'il était nécessaire pour les médecins d'appliquer un jugement considérable dans l'interprétation du résultat de TEP. Leur équipe a conclu que, dans l'ensemble, l'utilisation de la TEP dans le bilan diagnostique du NPI est bénéfique. Le meilleur bénéfice se trouvait dans la détection précoce d'un nodule potentiellement malin ou dans l'élimination d'une suspicion de malignité chez les patients ayant un risque bas [123].

En France, depuis 2003, la TEP est recommandé comme l'examen standard pour le diagnostic de malignité d'une lésion pulmonaire isolé de  $\geq 1$  cm sans critère de bénignité en imagerie (le niveau de preuve A) et une option pour le diagnostic de malignité d'une lésion pulmonaire de moins de 1 cm (niveau de preuve B) [37].

### **3.3.2. Bilan d'extension d'un cancer du poumon**

Une fois le diagnostic de cancer posé, il est nécessaire d'identifier son stade. La classification la plus utilisée en oncologie broncho pulmonaire est la TNM (tumeur, atteinte ganglionnaire (node) et métastase). T prend en compte la taille de la lésion pulmonaire primaire, sa localisation et son niveau d'invasion, N indique le statut d'atteinte de ganglions régionaux et M concerne la présence ou l'absence des métastases à distance (osseuse, foie, cérébrale, etc.) [124].

L'intérêt de la TEP est souvent évoqué dans les publications internationales. Bien que l'apport de la TEP dans l'analyse de l'extension tumorale aux organes de voisinage, plèvre, péricarde, œsophage, paroi thoracique soit faible [5], en cas d'épanchements pleuraux ou péricardiques, ou de suspicion de péricardite. La TEP peut être d'intérêt en livrant des informations fonctionnelles, pouvant guider des examens plus spécifiques [125-127].

Selon Fletcher et.al, le couplage de TEP-TDM est bénéfique dans le diagnostic du médiastin des patients atteints d'un cancer. La preuve indirecte a montré que le meilleur bénéfice était dû à la détection des métastases, qui en général, exclu le recours aux actes chirurgicaux. Donc cet examen devrait aider les médecins à éviter les chirurgies inutiles et opter pour les traitements plus appropriés [123].

En France, la TEP est considéré comme une technique standard dans la détermination de l'extension locorégionale et à distance, notamment surrenalienne (niveau de preuve A) ; une option pour le diagnostic de malignité des lésions pleurales (niveau de preuve B2) et une indication à confirmer dans le bilan de l'extension régionale et à distance des lésions pleurales malignes (niveau de preuve D). En revanche, la TEP est contre-indiquée dans la prise en charge des patients atteints d'une tumeur médiastinale, hors protocole évalués [37].

### **3.4. Données médico – économiques de la TEP en oncologie broncho - pulmonaire**

L'utilisation d'une technologie d'imagerie avancée comme la tomодensitométrie (TDM), l'imagerie résonance magnétique (IRM) ou la tomographie par émission de positons (TEP) dans le diagnostic d'un cancer est fortement sollicitée pour une prise en charge optimale. Avec l'augmentation de prévalence des cancers dans la population, une anticipation concernant le coût de la prise en charge en utilisant ces techniques, qui augmente de façon considérable, est nécessaire [128]. En Europe le coût de la TEP par patient varie entre 500 à 1500 US\$, cependant aux Etats-Unis il se situe entre 1500 à 1700 US\$ [12]. Comment peut-on justifier ces coûts ?

Plusieurs études médico-économique portant sur l'impact de la TEP dans la prise en charge du NPI ou du CPNPC ont été réalisées [11-16]. Elles étaient majoritairement de type coût-efficacité et

utilisaient la méthode d'analyse décisionnelle. Nguyen VH et.al. ont conclu au coût efficacité de la TEP dans le bilan pré-opérabilité des patients atteints d'un CPNPC au Canada avec un incrémental ratio (ICR) de 3.000 à 5.000 \$ / année de vie gagnée, sachant qu'une intervention était définie comme coût efficace si l'ICR était < 50.000 \$ / année de vie gagnée [17]. Cependant, Gambhir et.al. dans leur étude ont montré que les stratégies de prise en charge du CPNPC comprenant la TEP-TDM par rapport à la TDM seule permettaient d'économiser 1.154 US\$ et d'augmenter l'espérance de vie des patients en moyenne de 3 jours. Ils ont constaté que ce gain était le résultat d'une meilleure stadification du cancer avant la chirurgie. Grâce à la probabilité élevée d'identification des métastases chez ceux ayant une stratégie TEP-TDM par rapport à la TDM seule, de nombreux patients pouvaient éviter des actes chirurgicaux [13]. En France, Alzahouri et.al. ont démontré que la stratégie de prise en charge du CPNPC avec TEP-TDM était plus coût-efficace que celle avec TDM seule. Elle a permis d'économiser en moyenne 576 € par année de vie gagnée [11]. En revanche, une étude japonaise a obtenu des résultats opposés puisque l'introduction de la TEP dans la prise en charge du CPNPC augmentait le coût moyen de 945 US\$, l'espérance de vie étant augmenté par ailleurs de 7,3 mois. Leurs explications sur les causes de cette augmentation de coût étaient les suivantes : 1) la TEP-TDM a réduit l'utilisation de bronchoscopie à la moitié. Cependant le coût de bronchoscopie au Japon était moins cher, environ 15% de coût qu'aux Etats-Unis. Donc, l'introduction de la TEP n'a pas eu d'impact sur la diminution du coût. 2) la durée d'hospitalisation au Japon était relativement longue, 25,2 jours pour les patients ayant une maladie bénigne et 46,8 jours pour une maladie maligne. 3) l'examen diagnostique pour identifier le stade du cancer a été prescrit dès la première suspicion de cancer, pour tous les patients. Les patients ayant un nodule bénin pouvaient bénéficier également de nombreux examens comme la scintigraphie osseuse, l'IRM ou la TDM du crâne et d'abdominal [16].

Malgré des résultats partiellement contradictoires, la TEP est actuellement recommandée et utilisée dans la pratique médicale quotidienne en oncologie broncho-pulmonaire comme un des examens standard.

## **CHAPITRE 4**

# **ÉVALUATION DE L'EFFET DE MODIFICATIONS DES STRATÉGIES DIAGNOSTIQUES EN ONCOLOGIE BRONCHO – PULMONAIRE SUR LA QUALITÉ DE VIE ET LA SANTÉ DES PATIENTS**

En général, une technique diagnostique a des effets directs et indirects sur l'état de santé des patients la subissant. Le résultat peut influencer la prise en charge du patient et pourrait ainsi déterminer son devenir à court et à long terme. En effet, un test diagnostique produit des informations qui peuvent avoir retentissement psychologique non seulement sur les malades mais aussi sur le médecin prescripteur. L'annonce a donc des impacts apaisants ou, au contraire, angoissants chez le malade. La mise en place d'une nouvelle technique diagnostique nécessite alors, une évaluation pour mesurer cet impact, direct ou indirect, à court ou long terme, sur la santé des patients.

Notre étude a porté sur l'évaluation de la mise en place d'une technologie récente en oncologie broncho pulmonaire, la TEP, dans le but de mesurer son impact sur les individus concernés (les cliniciens, ainsi que les patients atteints d'un NPI ou d'un CPNPC) et apporter des éléments de réponse aux questions suivantes : la disponibilité de la TEP en oncologie broncho-pulmonaire a-t-elle changé les pratiques diagnostiques de ces 2 pathologies ? Quels sont les critères à utiliser pour mesurer ce changement, s'il a eu lieu ?

Des études ont montré que le résultat de la TEP a changé les stratégies diagnostiques et thérapeutiques chez les patients ayant un cancer du poumon [7-9]. Plusieurs critères de jugement peuvent être utilisés pour mesurer ce changement. Parmi eux, nous avons utilisé le nombre moyen d'examens réalisés, la durée moyenne du bilan diagnostique et la fréquence des examens invasifs potentiellement évitables entre la phase avant et après l'implantation de la TEP.

D'autres études ont montré que la TEP a permis d'éviter les examens invasifs chez les patients ayant un cancer du poumon [129,130]. Cependant, le nombre d'examens réalisés est un critère de jugement rarement pris en compte. Pourtant, il permet non seulement de décrire les pratiques médicales, mais il est également lié à la durée du bilan. Ceci est d'autant plus important qu'une

corrélation négative entre le délai de réalisation du bilan et la survie des patients atteints d'un cancer du poumon a été observée dans plusieurs études [131-133]. Il apparaît donc intéressant de vérifier si l'utilisation de la TEP dans les stratégies diagnostiques permet de réduire significativement le nombre d'examens réalisés et la durée du bilan diagnostic.

- le changement a-t-il donné un impact à court terme sur l'état de santé du patient ?

L'impact des stratégies diagnostiques /thérapeutiques peut être mesuré par des indicateurs dits « objectifs », comme la survie globale ou la survie sans récurrence, et par des indicateurs centrés sur le point de vue des patients, ou patient-reported outcomes (PROs), dont la qualité de vie est l'un des plus utilisés en recherche clinique.

L'Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS) a défini la santé comme « un état de complet bien être physique, mental et social ». Une définition multifacettes qui peut être mesurée de façon objective et subjective. Dans les études cliniques en cancérologie, les critères de jugement objectif pour mesurer l'état de santé de patients ou les résultats de la prise en charge diagnostique/thérapeutique sont la guérison ou la mortalité des patients. Cependant, de façon subjective, on utilise de plus en plus des mesures appelés "patients-reported outcomes (PROs)" qui sont définies comme « measurement of any aspect of a patient's health status that comes directly from the patient (ie, without the interpretation of the patient's responses by a physician or anyone else) including disease symptoms, patient functioning, and quality of life » - Food and Drug Administration [134]. La mesure de qualité de vie (QV) fait partie des PROs. Nous avons utilisé cette mesure pour étudier l'impact à court terme du changement de stratégie diagnostique dû à la mise en places des caméras TEP en oncologie broncho pulmonaire dans l'inter région Grand – Est de la France. Pour estimer son impact à plus long terme, nous avons utilisé la survie des patients comme critère de jugement.

- Coûts et bénéfices indirects de ce changement ?

Le résultat de cette partie d'étude, malheureusement, n'a pas pu être rapporté dans ce mémoire car actuellement les données nécessaires sont encore incomplètes.

## **4.1. Qualité de vie liée à la santé**

La notion de qualité de vie liée à la santé a été introduite dans les années 70. C'est un concept qui explore la perception d'un individu ou patient vis-à-vis de son état de santé y compris les conséquences de sa maladie ou de la prise en charge diagnostique / thérapeutique pendant son parcours de soin. L'OMS l'a défini comme « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, le contexte de la culture et du système de valeur dans lequel il vit, et en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes (<http://www.who.int.fr>).

Dans la recherche sur le cancer, elle est aujourd'hui considérée comme un critère de jugement important [135], utilisé au même titre que d'autres critères de jugement cliniques plus traditionnels [135], que ce soit pour évaluer l'efficacité de nouveau traitement ou de nouvelle stratégie diagnostique. L'évaluation de la QV est particulièrement pertinente lorsque les bénéfices en termes de survie sont faibles [136].

### **4.1.1. Instruments**

A ce jour, de nombreux instruments de mesure de qualité de vie ont été développés et sont à la disposition des chercheurs. La majorité d'entre eux sont des instruments psychométriques de type auto-questionnaires qui établissent de véritables profils de santé. Parmi eux, le questionnaire générique SF-36 avec les dimensions qui mesurent la perception des patients concernant son état de santé physique, mental et social [137-141]. Les scores s'étalent entre 0 et 100 ; un score élevé indique une qualité de vie meilleure et vice versa un score bas correspond à une mauvaise qualité de vie. Le questionnaire spécifique cancer QLQ C30 [137,142,143] permet de mesurer la perception des patients sur leur état de santé (physique, mental, cognitif, et social) et les symptômes liés à cette maladie (douleur, perte d'appétit, nausée et vomissement, fatigue, insomnie, constipation, diarrhée, et dyspnée). Ce questionnaire comprend deux mesures : une mesure de fonctionnement (5 dimensions et une indiquant la qualité de vie globale) et une mesure de symptômes (8 dimensions et une mesurant les difficultés financières). Les scores élevés dans la dimension fonctionnement indiquent une meilleure qualité de vie, cependant dans la dimension symptôme, ils correspondent à un symptôme plus grave.

Dans ces deux questionnaires, les dimensions physiques de QV explorent l'autonomie, les capacités physiques et les limitations dues à l'état physique des sujets ; les dimensions mentales



explorent l'humeur, l'émotivité, le sentiment de bien être et les limitations dues à l'état psychologique des sujets. Le soutien social exprime la participation du sujet aux activités sociales, la quantité et la qualité des relations sociales ; la douleur et les symptômes liés à la maladie peuvent être mesurés par un ou plusieurs items ; et la santé globale qui estime la perception des patients sur l'évolution de leur état de santé en général pendant une période donnée (1 semaine à 1 mois).

#### **4.2.2. Différence Minimale Cliniquement Importante**

La QV mesure l'impact quotidien de la maladie et de sa prise en charge aux fonctionnements et la santé perçue du patient. Mais à quel moment un changement ou une différence de QV est dite cliniquement importante ou significative ? Le terme cliniquement significatif d'une mesure de qualité de vie est assez vague et souvent génère des confusions voire des frustrations. Certains auteurs l'ont défini comme un seuil cliniquement pertinent permettant de dichotomiser un score QV et de le classer en amélioré ou non. Un changement de QV est qualifié comme cliniquement significatif si le patient s'aperçoit que c'est assez important au point qu'il ait besoin d'une prise en charge médicale ou demande des changements des traitements ; ou encore si le patient ressent que le traitement lui a donné un effet bénéfique. Une diminution de 5 points des scores de QV peut indiquer un impact assez important pour qu'un individu recherche une aide médicale ou une thérapie alternative pour l'améliorer [144]. Néanmoins, différents points de vue (patient, clinicien ou décideurs/population) ou champs ont différents intérêts dans l'interprétation de ce terme et influencent donc la valeur de cette différence [144-146].

La première perspective est celle du patient. En général, lui seul est à même de juger si son état de santé a changé ou non. Son jugement est déterminé par sa perception du changement résultant en une réduction significative des symptômes ou en une amélioration significative de la fonction. Mais peut-on contester une amélioration ou une détérioration de la santé déclarée par un patient ?

La deuxième concerne le clinicien. Un changement cliniquement significatif est celui qui implique une modification de traitement ou du pronostic de la maladie. Les cliniciens sont familiarisés avec les mesures objectives telles que les paramètres biologiques ou physiques. Une étude a montré que ces paramètres, par exemple l'hématocrite et l'hémoglobine, sont liés à la QV des patients atteints d'un cancer [147]. De plus, la notion de qualité de vie comprend les aspects multidimensionnels (physique, psychique, et social) des patients. Les études récentes ont aussi démontré que cette

notion plus large s'est avérée prédictive de la survie des patients, notamment ceux atteints d'un cancer ou ayant une maladie en phase terminale [18,148-152].

La dernière est celle du point de vue de la population. Le terme cliniquement significatif est déterminé largement en termes de « coûts d'opportunité » où l'économie des ressources se mesure en prenant en compte les bénéfices retirés pour la société. Il se base sur les valeurs de la société, par exemple sur l'utilitaire des citoyens retournant aux temps pleins de travail. La justification de ce point de vue provient de ce que la société finance beaucoup pour la prise en charge de santé. Les valeurs devraient donc être déterminées par les priorités économiques. Autrement dit, une petite différence peut être importante si un grand nombre de personnes sont affectées par une maladie nécessitant une modification de la politique de santé. En général les décideurs utilisent ce point de vue même si d'autres valeurs que celles d'économiques sont aussi impliquées.

La définition de la différence minimum cliniquement significative (minimum clinically important difference MCID) utilisée dans ce travail correspond à la variation dans le groupe ayant eu une amélioration/différence de scores définie comme suit : dans une échelle de 0 à 100, une différence de 5 à 10 points était qualifiée comme une petite différence. Celle de 10 à 20 points correspondait à une différence modérée, et  $\geq 20$  points a signifié une grande différence/changement [153].

### **4.3. Qualité de vie et cancer**

En cancérologie l'objectif des traitements porte à la fois sur la quantité et sur la qualité de vie. L'évaluation de la qualité de vie s'avère particulièrement pertinente, notamment lorsque le traitement est à visée non curative. Les informations issues d'études de qualité de vie vont participer aux prises de décision thérapeutique. Elles se révèlent également utiles à l'amélioration de la prise en charge globale du patient atteint de cancer, notamment par l'identification des besoins en soins de support. La QV a ainsi été largement utilisée pour tester l'effet des traitements chez des patients. Le nombre toujours croissant des publications l'intégrant en cancérologie témoigne de l'intérêt grandissant que cliniciens et chercheurs lui portent.

Les études qui associent QV et Cancer du Poumon Non à Petites Cellules (CPNPC) sont de deux types : D'une part celles qui décrivent l'évolution de la qualité de vie et recherchent des facteurs associés à celle des patients atteints d'un cancer. D'autre part les études, plus récentes s'intéressent à son rôle pronostique sur la survie des patients. Plusieurs études, réalisées sur des populations de

patients atteints de différents types de cancers ont montré que la QV prédisait leur survie, indépendamment d'autres facteurs pronostiques, et de façon variable selon ses dimensions considérées [18,154-156]. D'autres études n'ont en revanche montré aucune relation entre elle et la durée de survie des patients [20,157]. Dans la majorité des cas, les questionnaires de qualité de vie EORTC QLQ-C30 (QV et cancer) et EORTC QLQ-L13 (QV spécifique du cancer du poumon) ont été utilisés.

#### **4.3.1. QV : Impact de la maladie et sa prise en charge diagnostique / thérapeutique**

Le diagnostic et le traitement d'un cancer du poumon peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie des patients [158]. Globalement, la QV des patients opérés tend à se détériorer avec l'augmentation de l'extension de la maladie, cette détérioration serait principalement due aux symptômes chroniques comme la douleur, la faiblesse et la fatigue ressentie par les patients, avec un profil d'évolution dans le temps variable selon le type d'intervention pratiquée [159]. Plusieurs autres paramètres sembleraient affecter plus ou moins lourdement la qualité de vie des patients atteints d'un CPNPC, comme un nombre élevé de symptômes, un indice de Karnofsky bas, la présence d'une dyspnée et la perte de l'appétit [160]. Des chercheurs ont ainsi montré que la chimiothérapie améliorait significativement la QV des patients CPNPC [161], alors que d'autres équipes ont mis en exergue qu'elle était associée à une altération de la qualité de vie des patients ayant un cancer du poumon [162].

#### **4.3.2. QV : Facteur pronostique de la survie des patients**

Concernant le rôle pronostique de la QV sur la survie des patients atteints d'un CPNPC, un essai randomisé, publié en 2006, a conclu que la qualité de vie mesurée juste avant le démarrage du traitement prédisait la survie des patients atteints à un stade avancé (stade IIIB et IV), indépendamment du traitement [18]. Dans le même registre, une étude a montré, après ajustement sur le « performance status », la perte de poids et le stade du cancer chez les patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules inopérable, que la QV était associée à une survie plus longue des patients [19]. Pourtant, une étude publiée quelques années plus tôt concluait en l'absence de rôle pronostique dans le CPNPC [20]. Parmi les motifs évoqués pour comprendre certaines divergences de résultats, la diversité des méthodes d'analyse est régulièrement évoquée, en particulier pour le choix des questionnaires, la durée de suivi et les caractéristiques des patients inclus.

#### **4.4. Survie des patients**

La majorité des cancers tuent s'ils ne sont pas détectés précocement, et traités de manière adéquate. Chez les patients atteints d'un cancer, la survie à long terme, soit généralement cinq ans ou plus après le diagnostic, peut être un critère de jugement utilisé par les planificateurs, le grand public, les médecins et les patients pour mesurer et discuter l'issue du cancer après son diagnostic et de succès du traitement.

Le cancer du poumon fait partie des 17% des cancers ayant un mauvais pronostic, c'est-à-dire une survie globale à 5 ans inférieure à 20% [163]. Une étude a montré que la survie à 5 ans des cancers broncho-pulmonaires en France était de 12% et la survie relative (la survie observée est corrigée par la survie attendue dans une population générale en l'absence de la maladie étudiée [164]) à 5 ans restait à 14%. La majorité des décès, tous âges confondus, survenait au cours de la première année, puis le taux de mortalité diminuait régulièrement avec l'augmentation du délai après le diagnostic. En fonction de l'âge au moment du diagnostic, la survie relative à 5 ans passait de 20% chez les patients de 15 à 45 ans à seulement 8% chez les patients de plus de 75 ans. La survie relative à 5 ans était légèrement supérieure chez la femme (18%) par rapport à l'homme, quelle que soit la tranche d'âge [165]. Pfannschmidt et.al. ont étudié la survie à 5 ans des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, en Allemagne, selon le stade du cancer. Elle a été estimée du 68.5% au stade IA au 35.4 % au stade IIIB [166]. Cependant, Detterbeck et.al. ont rapporté qu'aux Etats-Unis, la survie à 5 ans était estimée de 77% si la taille du cancer (pT1) était de  $\leq 2$  cm à 41% au pT3 (une tumeur à toute taille, envahissant la paroi thoracique, diaphragme, médiastin, plèvre ou pariétale du péricarde ; ou une tumeur dans la bronche principale moins de 2 cm de distance de la carène ; ou une tumeur avec l'atélectasies associés ou pneumopathie obstructive) [167].

#### **4.5. Aspect médico – économique des stratégies diagnostiques en oncologie broncho – pulmonaire**

Au-delà des critères habituels d'évaluation d'une nouvelle stratégie thérapeutique en cancérologie (survie globale, survie à 3 ans, survie sans progression, taille de lésions tumorales, etc.), d'autres critères prennent une place de plus en plus importante, en particulier les notions de qualité de vie,

de stabilisation des symptômes et les critères économiques. Le suivi de ces derniers permet de mesurer l'impact d'une nouvelle stratégie sur le système de soins et la pertinence des ressources consacrées à une population donnée (arbitrage avec d'autres actions de santé) [168].

En oncologie broncho-pulmonaire, les analyses médico-économiques de l'utilisation de la TEP dans les stratégies diagnostiques des cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC), notamment de type coût efficacité, sont assez nombreuses [11,12,15,17,169,170]. Les résultats sont contradictoires, d'une réduction des coûts variée de 91 US\$ à 2 200 US\$ aux Etats-Unis [13,171] à un supplément des coûts \$1 557 par année de vie gagné (exprimé en ICER=\$1 557) au Japon [16].

La disponibilité récente de nouveaux médicaments ou technologies innovantes, apportant un bénéfice réel, mais coûteux, a aussi accentué cette recherche [168]. Donc, non seulement l'évaluation d'une stratégie quelconque est appréciée pour permettre un meilleur choix pour le malade, mais c'est aussi décider en fonction des impératifs économiques. Le choix de type d'étude dépend certes des objectifs que l'on s'est fixés, mais aussi de l'environnement dans lequel il s'inscrit, et des données dont on dispose pour la réaliser [172].

## **CHAPITRE 5**

### **OBJECTIFS DE LA RECHERCHE**

L'objectif général de cette thèse est d'étudier le changement des pratiques diagnostiques en oncologie broncho-pulmonaire avant et après l'implantation de la Tomographie à Emission de Positons (TEP) dans l'inter région Grand - Est, et d'en évaluer les conséquences sur la qualité de vie des patients et leur état de santé.

Pour répondre à cet objectif, mes recherches s'articulent autour de 2 thèmes.

- Le premier a consisté à 1) identifier et comparer les stratégies diagnostiques d'un nodule pulmonaire isolé (NPI) avant et après l'implantation de la TEP ; 2) mesurer la qualité de vie des patients NPI, en utilisant un instrument générique le SF-36 puis à les comparer avec les normes de la population générale française.

- Le second a porté sur l'étude de la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et particulièrement son rôle pronostique sur la survie de ceux ayant un CPNPC, à l'aide d'instruments de mesure générique et spécifique, le SF-36, et l'EORTC QLQ C-30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

#### **Nos hypothèses étaient les suivantes :**

1) L'implantation de la TEP dans l'inter région Grand-Est a modifié les pratiques diagnostiques en oncologie broncho-pulmonaire et cette modification s'accompagne d'une amélioration de l'état de santé perçu des patients mesuré par leur qualité de vie ;

2) Une meilleure qualité de vie permet de prédire un meilleur devenir des patients CPNPC à distance du diagnostic.

**PARTIE 2 – LE PROGRAMME ÉVALUATION MEDICO –  
ÉCONOMIQUE DES CAMÉRAS TEP AU FDG EN  
CANCEROLOGIE DANS L’INTER RÉGION GRAND –  
EST DE LA FRANCE**

## 1. Contexte général du programme de recherche

L'acquisition de caméras TEP est soumise à autorisation dans le cadre de demandes d'installation formulées au titre de la carte sanitaire examinées par le CNOSS (article L 712-8 du code de la santé publique). Ces autorisations s'inscrivent dans le cadre d'une politique générale rappelée dans le Programme national de lutte contre le cancer en date du 1<sup>er</sup> février 2000 dont l'un des objectifs est de favoriser en permanence la qualité de la prise en charge des personnes atteintes de cancer. Parmi les actions proposées, il a été prévu de favoriser l'accès aux techniques innovantes en améliorant la diffusion de la TEP (circulaire DH/EM/99-728 du 31 décembre 1999).

Sur l'appui d'un projet d'évaluation médico-économique coordonnée pour l'inter région Nord-Est, le CNOSS a donné un avis favorable en séance du 9/11/2000, et le Ministère de la Santé a publié un arrêté d'autorisation pour une caméra dans chaque région le 26/03/2001. Cet arrêté précise, dans son article n°2 que cette « autorisation est subordonnée à la participation du centre hospitalier universitaire à l'évaluation médico-économique organisée par le réseau « Grand-Est » et coordonnée par le CHU de Nancy. »

Le bénéfice et les performances diagnostiques de la TEP ont été démontrés, notamment en ce qui concerne :

- la précision sur la nature des lésions de cancer
- la topographie mieux délimitée des lésions ou des tumeurs, de leur extension ou de leur récurrence
- l'établissement du pronostic de certaines lésions.

Ces avantages ont été documentés par rapport à diverses méthodes de référence : vérification anatomique ou chirurgicale, et leur supériorité est apparue sur les méthodes proposées habituellement pour le diagnostic de ces lésions, c'est-à-dire, suivant leur nature ou leur topographie, la tomographie à rayons X (CT scan), l'électrocardiographie, le SPECT, la médiastinobiopsie, la thoracotomie exploratrice, etc.

Plusieurs études ont également montré que les avantages diagnostiques ci-dessus avaient un retentissement important sur les méthodes de prise en charge thérapeutique en :

- évitant des interventions de chirurgie exploratoire devenue inutile (thoracotomie aux séquelles douloureuses, laparotomie exploratrice)



- améliorant la précision du diagnostic de stade, et donc les indications thérapeutiques (lymphomes, Hodgkin)
- réduisant éventuellement l'extension du bilan diagnostique en rendant certains examens complémentaires d'imagerie ou d'explorations fonctionnelles inutiles
- précisant le bilan évolutif lors du suivi de ces patients ; pour certaines pathologies, le recours à la TEP dans ce contexte commence à être codifié

## **2. Justification**

La mise en place d'appareils dans plusieurs établissements du Grand Est (Alsace, Bourgogne, Champagne Ardenne, Franche Comté, Lorraine) peut modifier de façon significative les pratiques de prise en charge diagnostique, thérapeutique et de surveillance des patients dans le champ des pathologies concernées en cancérologie :

- modification de volume et de répartition des examens diagnostiques et de surveillance,
- réduction des actes de chirurgie exploratoire,
- réorientation vers d'autres stratégies thérapeutiques.

L'introduction d'une technologie nouvelle à coût élevé induisant de tels changements justifie le suivi et l'évaluation médico-économique de ces pratiques. L'évaluation médico-économique qui accompagne la mise en place de cet équipement sur le terrain doit contribuer à mieux préciser la place que prendra la TEP dans la pratique médicale et dans les conditions du système de financement français.

## **3. Objectifs généraux du programme de recherche**

L'objectif principal de ce programme vise à évaluer de façon comparative les pratiques diagnostiques et leurs conséquences médico-économiques induites par l'implantation de caméras. L'évaluation portera sur les pathologies pour lesquelles l'accès à l'examen TEP est autorisé par l'AMM. Cette technique sert d'outil diagnostique supplémentaire innovant en cancérologie pneumologique, en hématologie et dans le cadre des cancers colo-rectaux, ou dans leur bilan de récurrence et de métastase.

Deux objectifs secondaires exploratoires sont de :

- comparer les conséquences sur la qualité de vie des patients Avant et Après l'installation de la TEP ;
- étudier le rôle pronostic de la qualité de vie sur la survie des patients atteints d'un CPNPC.

#### **4. Protocole**

Trois axes de recherche sont envisagés pour mettre en place cette évaluation.

**Axe 1 :** Modéliser et comparer les conséquences des stratégies alternatives diagnostiques avec et sans TEP. Il s'agit de construire pour chaque indication en cancérologie les différentes alternatives de stratégies diagnostiques en établissant des possibilités d'enchaînements d'examens d'imagerie, d'investigations endoscopiques et chirurgicales, de les comparer à une stratégie de référence n'utilisant pas la TEP, puis d'affecter des coûts selon les conditions de notre système de santé à chacune de ces stratégies, en vue de comparer les coûts et les bénéfices de ces alternatives.

**Axe 2 :** Evaluer les pratiques diagnostiques et leurs conséquences médico-économiques induites par l'implantation de caméras TEP au moyen d'une étude de type Avant-Après. L'évaluation s'appuiera sur une description et une valorisation économique des pratiques d'imagerie conventionnelle avant l'implantation des caméras TEP (étape Avant), puis de l'identification des pratiques incluant ou non l'utilisation d'examens TEP et de pratiques d'imagerie associées, une fois l'implantation des appareils réalisés (étape Après). Entre ces deux périodes, une phase d'installation et d'apprentissage au cours de laquelle s'installera le changement des pratiques est considérée comme non pertinent pour l'objectif de ce programme.

**Axe 3 :** Estimer le coût réel de l'examen TEP pour l'établissement dispensateur. L'analyse, avec les établissements, des données des prescriptions de l'examen permettra d'approcher une estimation du coût réel de ces examens pour les établissements qui les délivrent, et de préciser le coût d'opportunité en fonction des choix qui devront être faits. Ces estimations éclaireront les décisions lors de leur inscription à la nomenclature.

#### 4.1. Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte de type Avant-Après. La même procédure (décrite ci-dessous) a été mise en œuvre Avant puis Après l'installation des caméras TEP dans chaque région.

- Dans les cinq régions, une cohorte rétrospective de cas admis au cours de la période 2001-2002 dans les centres hospitaliers de l'Inter-région et correspondant à 3 indications potentielles d'examen par les caméras TEP (cancers du poumon non à petites cellules, cancers colo-rectaux et lymphomes) a été constituée en collaboration avec les cliniciens de chaque établissement. Pour cela, les cliniciens des services concernés ont été sollicités pour préparer, avec les DIM de leurs établissements respectifs, une liste exhaustive des cas hospitalisés à partir des données PMSI de l'année 2001. Après tirage au sort stratifié sur la région et l'établissement, les cas retenus ont été suivis pendant 6 mois (12 mois pour les lymphomes), pour identifier les stratégies diagnostiques et thérapeutiques à partir du dossier médical. Ce schéma est

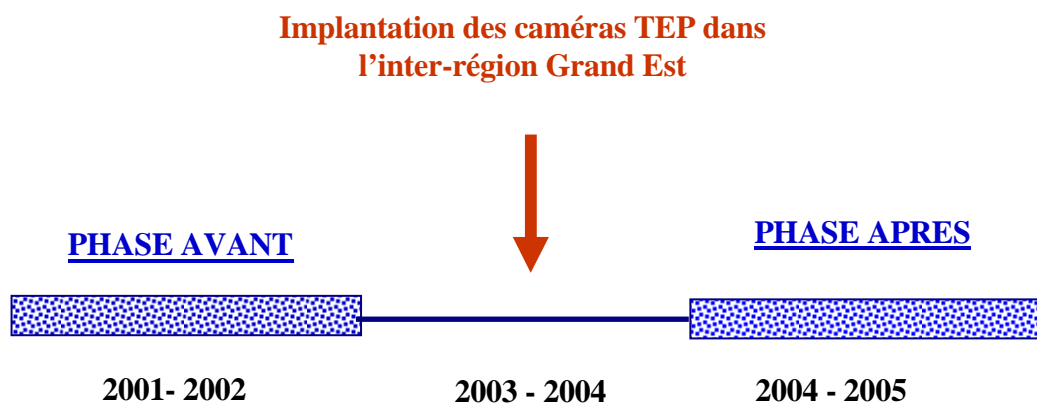


Figure 1. Design de l'étude sur la prise en charge des cancers (du poumon, colorectal et lymphome)

- Une cohorte prospective destinée à mesurer la qualité de vie des patients atteints de l'une des 3 pathologies suivantes : cancers du poumon non à petites cellules, cancers colo-rectaux et lymphomes, a été constituée en collaboration avec les cliniciens des principaux établissements de chaque région. Leur collaboration a été sollicitée pour déclarer des cas correspondant aux indicateurs potentiels de caméras TEP, tous ces patients ont reçu deux questionnaires de qualité de vie (SF-36 et EORTC QLQ C-30) par voie postale au décours du bilan à 3 mois et à 6 mois.

## Implantation des caméras TEP dans l'inter-région Grand Est

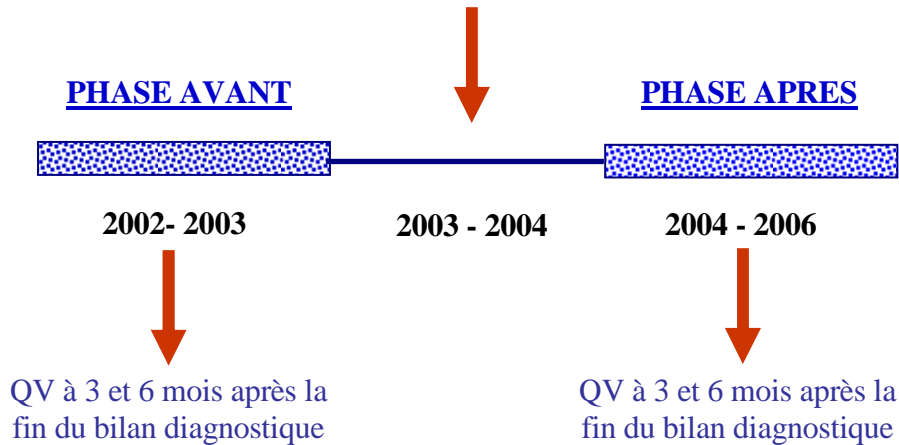


Figure 2. Design de l'étude sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer (du poumon, colorectal et lymphome)

- En parallèle, une cohorte prospective, représentative des cas de nodules pulmonaires isolés examinés au cours de l'année 2002 dans les centres de scanographie de chaque région fut constituée par tirage au sort. Les centres de scanographie TDM de chaque région ont été échantillonnés de façon représentative, et ont servi pour l'identification des prescriptions de TDM pour suspicion de nodule pulmonaire. Pour ce faire, les comptes rendus quotidiens des examens TDM thoraciques seront examinés périodiquement pour identifier toutes les suspicions de nodules ayant justifié d'un tel examen. Pour tous les sujets ainsi repérés, leurs dossiers au sein du service clinique d'origine ont été analysés. Les patients bénéficiant d'une TEP en phase Après ont été identifiés par la démarche qualité. Tous les actes diagnostiques et thérapeutiques réalisés au cours et 6 mois après le bilan initial ont été enregistrés. La base de sondage ainsi constituée a permis d'estimer le nombre d'indication dans chaque centre et d'organiser le recrutement prospectif des cas. Il était ainsi possible de constituer une cohorte prospective où chaque patient a été inclus en période diagnostique ou de bilan. Deux questionnaires de qualité de vie (SF-36 et EORTC QLQ C-30) ont été adressés aux patients par voie postale, 3 et 6 mois après le bilan initial.

## Implantation des caméras TEP dans l'inter-région Grand Est

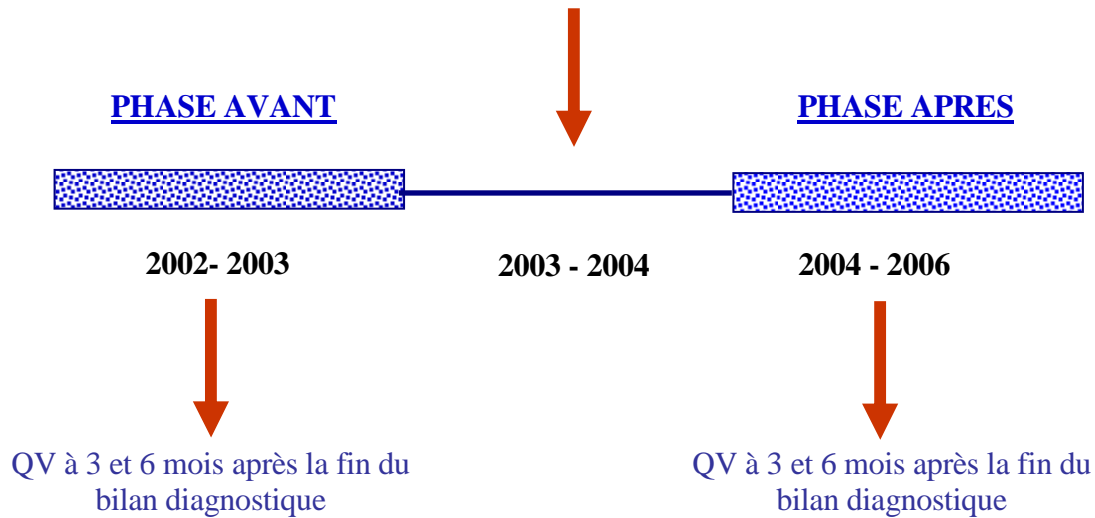


Figure 3. Design de l'étude sur la qualité de vie des patients atteints d'un nodule pulmonaire isolé (NPI)

### 4.2. Nombre de sujets nécessaires

L'objectif était de mettre en évidence les différences de coûts qu'implique le changement de pratiques et de pouvoir les analyser à la lumière du gain de performance diagnostique attendu dans une approche de type minimisation des coûts. Le calcul du nombre de sujets nécessaire a reposé sur les données de la littérature disponibles pour chaque pathologie, en l'absence de données préliminaires françaises.

Le pourcentage de sujets pour lesquels un changement de classification de stade TNM et donc de pratique thérapeutique attendu était différent selon les pathologies et les indications. Pour mettre en évidence une différence attendue selon les données de la littérature entre les pratiques avant et après implantation des caméras TEP, au delà du pourcentage de bien classé avant TEP, avec une puissance de 90% au risque 5%, compte-tenu d'une durée de recrutement très courte dans l'étape Avant amenant à doubler les effectifs dans la deuxième étape Après, il était nécessaire d'inclure le nombre calculé N Avant et N Après (Logiciel Nquery).

**Tableau 3. L'estimation du nombre de sujets nécessaires selon la pathologie**

Source	% bien classés avant TEP	% bien classés après TEP	Nombre de sujets N Avant	Nombre de sujets N Après
Poumon NAPC	67 à 80	73 à 88	129	257
Colorectal	58	100	79	157
Lymphome	62	88	124	247
Nodule pulmonaire	58	80	111	221

On pouvait estimer qu'il devait être augmenté de l'ordre de 15 à 30% en proportion du nombre de patients répondant à l'indication de TEP, mais qui n'en bénéficieraient pas pendant l'étape Après, soit un total de NSN de :

**Tableau 4. L'estimation du nombre de sujets nécessaires (corrigée) selon la pathologie**

Pathologie	Nombre corrigé
Poumon NAPC	129 + 335
Colorectal	79 + 181
Lymphome	124 + 284
Nodule pulmonaire	111 + 287
<i>Nombre Total pour l'ensemble de l'étude</i>	<i>443 + 1087 = 1530</i>

Il était extrêmement difficile de faire une estimation du nombre de sujets nécessaire pour mettre en évidence une différence de coût, dans la mesure où l'estimation de coûts moyens de chaque stratégie par modélisation (littérature actuelle) n'a pas permis d'obtenir que des moyennes, mais aucune estimation de leur variabilité dans une population de malade. Aucune étude de coût basée sur un recueil de donnée par individu n'était disponible à ce jour. En l'absence de variance connue, on était obligé de faire reposer le calcul sur un certain nombre d'hypothèses économiques en admettant que l'on retrouverait la performance diagnostique mise en évidence antérieurement (tableau ci-dessus).

Deux raisons ont motivé le doublement des effectifs en phase Après.

La période de recrutement Avant était très courte, vu les délais de mise en place des caméras. En effet, dès leur implantation, on ne pouvait plus se considérer en phase Avant. C'est donc pour des raisons de puissance statistique que les effectifs ont été calculés de façon non équilibrée entre les périodes Avant-Après. Il s'agissait en fait d'un effectif de moitié dans la période Avant compensé par ce déséquilibre entre les deux périodes.

Les modifications de pratiques induites ne seraient pas immédiates, mais il était impossible de prévoir le délai de leur stabilisation. Il n'était donc pas possible de prévoir une période longue sans observation avant d'entamer une phase Après où les nouvelles pratiques seraient établies et stabilisées, mais qui serait tardive. L'extension de la période Après a permis d'observer un changement moyen après l'implantation des caméras.

## **5. Résumé des résultats publiés antérieurement**

L'équipe du programme d'évaluation de l'implantation de la TEP a étudié les séquences des différents examens d'imagerie composant une stratégie diagnostique, et a plus largement identifié la modification de la stratégie diagnostique induite par l'introduction de la TEP dans la prise en charge des néoplasies broncho-pulmonaires, l'impact clinique de cet examen sur la prise en charge thérapeutique et plus précisément sur le changement de stadification et la survie des patients, et évalué dans le contexte français, les méthodes des cliniciens dans l'intégration des informations révélées par la TEP dans les processus de prise en charge du NPI [173] et du CPNPC.

Les questions de recherche ont été formulées de la façon suivante : déterminer la stratégie diagnostique la plus coût-efficace lors du choix des procédures diagnostiques dans deux situations cliniques en oncologie broncho-pulmonaire. La première pour déterminer la nature de la lésion chez des sujets ayant un NPI, et la deuxième pour établir le bilan d'extension médiastinale chez des patients ayant un CPNPC.

Dans le cas du NPI, 8 chemins cliniques selon lesquels les séquences de tests diagnostiques étaient prescrites ont été identifiés. Nous avons pu conclure que les pratiques diagnostiques du NPI sont très hétérogènes dans le contexte français et que les résultats des évaluations médico-économiques réalisés dans d'autres contextes ne sont pas éligibles pour être transposés au contexte décisionnel français. Un modèle d'analyse décisionnelle a été construit pour suivre, à

l'aide d'une chaîne de Markov, une cohorte de patients chez lesquels la radiographie du thorax a mis en évidence l'existence du NPI [169]. Les résultats ont montré que l'introduction de cet examen d'imagerie scintigraphique resterait coût-efficace avec un ratio coût-efficacité différentiel de 3000€ par année de vie gagnée chez des patients ayant un NPI avec un risque de malignité de 43 %, c'est-à-dire chez les sujets âgés de 65 ans en moyenne, en majorité non-fumeurs et porteurs d'un nodule de taille intermédiaire (1.5-2,2 cm).

Dans le cas du CPNPC, un arbre de décision a été construit pour modéliser l'utilisation de la TDM thoracique, de la médiastinoscopie et de la TEP afin d'établir le bilan d'extension médiastinale du CPNPC [11].

Les paramètres épidémiologiques et économiques utilisés pour construire ces modèles ont des origines différentes :

- les études publiées dans la littérature internationale pour les données concernant les performances, les morbidités et les mortalités associées à l'utilisation des différentes procédures diagnostiques et les conséquences sur l'espérance de vie de chaque modalité de prise en charge thérapeutique, une fois le diagnostic posé ;
- les avis d'experts concernant le taux de recours à des procédures diagnostiques invasives telles que la thoracoscopie et la médiastinoscopie,
- les coûts relatifs aux ressources utilisées, issus du contexte français et valorisés du point de vue de la sécurité sociale, en utilisant la NGAP et le CDAM.

Les rapports coût-efficacité différentiels issus de ces modèles ont montré que les stratégies utilisant la TEP sont plus coût-efficaces que des stratégies conventionnelles.

Il semble que la stratégie diagnostique utilisant la TEP pouvait générer un coût inférieur et une survie supérieure par rapport à la stratégie conventionnelle avec un ratio coût-efficacité différentiel de -576€ par année de vie gagnée.

Les résultats des modèles restent robustes après l'analyse de la sensibilité sur plusieurs paramètres clés des modèles.



## **PARTIE 3 – LES TRAVAUX DE RECHERCHE**

# THEME 1

## NODULE PULMONAIRE ISOLÉ

### 1.1. Stratégies diagnostique d'un NPI

#### Synopsis

Dans cette partie de notre travail de recherche, nous nous sommes intéressés aux stratégies diagnostiques des patients atteints d'un NPI avant et après l'implantation de la TEP dans l'inter-région Grand -Est de la France (l'objectif principal).

La prise en charge diagnostique du Nodule Pulmonaire Isolé (NPI) est souvent difficile. Les caractéristiques du patient et celles du nodule, ainsi que de l'accessibilité aux différentes techniques disponibles vont dicter au clinicien la conduite à tenir. Depuis 2003-2004, des caméras Tomographie par Emission de Positons (TEP) ont été mises en place dans les 5 régions du Grand -Est de la France. Cette évaluation était nécessaire pour : a) décrire la prise en charge diagnostique du NPI et les bénéfices apportés par l'installation de TEP, à travers la durée du bilan diagnostique, le nombre d'examens réalisés et le nombre d'examens invasifs jugés a posteriori évitables; b) identifier les déterminants de l'utilisation de la TEP; et c) identifier la place de la TEP dans les séquences des examens / stratégies diagnostiques réalisés.

Une étude prospective, non randomisée, comparant la prise en charge diagnostique avant (2002–2003) et après (2004-2005) l'installation des TEP, a permis d'examiner respectivement 11515 et 20075 compte-rendu de tomодensitométrie (TDM) thoracique. Les critères d'inclusion étaient : un âge >18ans, un NPI ≤3 cm sur TDM Thoracique, sans antécédent de cancer, et prise en charge dans les régions Grand-Est. Les patients inclus ont été suivis pendant 6 mois. Ont été ainsi recueillis les variables suivantes : socio - démographiques et cliniques du patient, la nature des examens réalisés au cours du bilan diagnostique, et les traitements durant le suivi.

Les analyses statistiques ont été faites sur des facteurs associés au nombre d'examens réalisés et à l'utilisation de la TEP en analyses bivariées (Khi2 et t-test) et multivariées (régression linéaire et logistique). Un logiciel d'exploration des données (SLP Miner) a été utilisé afin d'identifier les séquences des examens réalisés en tenant compte de leur ordre.

Le résultat de cette partie d'étude a montré que le délai moyen écoulé entre la détection du nodule sur un TDM thoracique et la détermination de sa nature était de 6 semaines en phase avant et 3 semaines en phase après l'implantation de la TEP. En fait, le délai chez les patients ayant bénéficié de la TEP (en phase après) atteignaient les 7 semaines. Donc, la diminution du délai entre phase avant et après ne pouvait pas être attribuée à la TEP.

Nous avons par ailleurs observé que le nombre d'examens réalisés au cours du bilan du NPI est passé de 4 en moyenne, en phase avant, à 3 examens en moyenne en phase après. Cette diminution n'est pas statistiquement significative et est probablement liée à la diminution de fréquence de recours à la radiographie pulmonaire (RP) au cours d'un bilan diagnostique du NPI (30% en phase avant par rapport à 11 % en phase après). Cependant, plusieurs examens diagnostiques restaient non décisifs, avec un taux relativement élevé d'utilisation de la bronchoscopie (42.5% en phase avant et 37.5% en phase après).

En ce qui concerne la place de la TEP dans les processus de prise en charge du NPI, un an après son installation, elle a été utilisée chez 27 patients (11% des patients en phase après). Parmi eux 21 patients (7,7% des patients en phase après) en ont bénéficié après la bronchoscopie. Néanmoins, la fréquence des examens invasifs jugés évitable a posteriori pratiqués chez les patients ayant un NPI bénin n'était pas statistiquement différente (47% phase avant versus 49% phase après).

La performance de la TEP n'est plus une question dans le bilan différentiel d'un NPI chez un patient donné, mais il est nécessaire d'avoir un recul suffisant sur son implantation pour pouvoir observer un changement de stratégies diagnostiques dans ce domaine.

Les résultats de cette étude ont été publiés dans la revue [BMC Cancer 2009, 9:139](#).

[Irawati Lemonnier](#), Cedric Baumann, Nicolas Jay, Kazem Alzahouri, Patrick Arveux, Damien Jolly, Catherine Lejeune, Michel Velten, Fabien Vitry, Marie-Christine Woronoff-Lemsi and Francis Guillemain. **Does the Availability of Positron Emission Tomography modify Diagnostic Strategies for Solitary Pulmonary Nodules? An Observational Study in France.**

Research article

Open Access

## Does the availability of positron emission tomography modify diagnostic strategies for solitary pulmonary nodules? An observational study in France

Irawati Lemonnier<sup>1,2</sup>, Cédric Baumann<sup>1,2</sup>, Nicolas Jay<sup>3,4</sup>, Kazem Alzahouri<sup>1,2</sup>, Patrick Arveux<sup>5</sup>, Damien Jolly<sup>6,7</sup>, Catherine Lejeune<sup>8</sup>, Michel Velten<sup>9</sup>, Fabien Vitry<sup>6</sup>, Marie-Christine Woronoff-Lemsi<sup>10</sup> and Francis Guillemin\*<sup>1,2</sup>

Address: <sup>1</sup>Equipe d'Accueil 4003, Nancy-University, Nancy, France, <sup>2</sup>Institut national de la santé et de la recherche médicale, Centre d'Investigation Cliniques – Epidémiologie Clinique, University Hospital, Nancy, France, <sup>3</sup>Faculty of Medicine, Nancy-University, Nancy, France, <sup>4</sup>Lorraine Laboratory of Informatics Technology Research and its Applications, Nancy, France, <sup>5</sup>Medical Information Department, Georges-François Leclerc Center, Dijon, France, <sup>6</sup>Clinical research and methodological unit, Maison Blanche Hospital, Reims, France, <sup>7</sup>Equipe d'Accueil 3797, Reims-University, Reims, France, <sup>8</sup>Institut national de la santé et de la recherche médicale, Unité 866, Faculty of Medicine, Dijon University, Dijon, France, <sup>9</sup>Department of Epidemiology and Public Health, Louis Pasteur University and Centre Paul Strauss, Strasbourg, France and <sup>10</sup>Medico-economic Evaluation Unit, Pharmacy Service, Besançon University Hospital, Besançon, France

Email: Irawati Lemonnier - i.lemonnier@chu-nancy.fr; Cédric Baumann - c.baumann@chu-nancy.fr; Nicolas Jay - Nicolas.Jay@medecine.uhp-nancy.fr; Kazem Alzahouri - k.alzahouri@chu-nancy.fr; Patrick Arveux - parveux@dijon.fnclcc.fr; Damien Jolly - djolly@chu-reims.fr; Catherine Lejeune - clejeune@u-bourgogne.fr; Michel Velten - Michel.Velten@medecine.u-strasbg.fr; Fabien Vitry - fvitry@chu-reims.fr; Marie-Christine Woronoff-Lemsi - Marie-christine.woronoff-lemsi@univ-fcomte.fr; Francis Guillemin\* - francis.guillemin@chu-nancy.fr

\* Corresponding author

Published: 11 May 2009

Received: 9 September 2008

BMC Cancer 2009, 9:139 doi:10.1186/1471-2407-9-139

Accepted: 11 May 2009

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/139>

© 2009 Lemonnier et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### Abstract

**Background:** Previous studies showed that at the individual level, positron emission tomography (PET) has some benefits for patients and physicians in terms of cancer management and staging. We aimed to describe the benefits of (PET) in the management of solitary pulmonary nodules (SPNs) in a population level, in terms of the number of diagnostic and invasive tests performed, time to diagnosis and factors determining PET utilization.

**Methods:** In an observational study, we examined reports of computed tomography (CT) performed and mentioning "spherical lesion", "nodule" or synonymous terms. We found 11,515 reports in a before-PET period, 2002–2003, and 20,075 in an after-PET period, 2004–2005. Patients were followed through their physician, who was responsible for diagnostic management.

**Results:** We had complete data for 112 patients (73.7%) with new cases of SPN in the before-PET period and 250 (81.4%) in the after-PET period. Patients did not differ in mean age (64.9 vs. 64.8 years). The before-PET patients underwent a mean of 4 tests as compared with 3 tests for the after-PET patients ( $p = 0.08$ ). Patients in the before-PET period had to wait 41.4 days, on average, before receiving a diagnosis as compared with 24.0 days, on average, for patients in the after-PET period who did not undergo PET ( $p < 0.001$ ). In the after-PET period, 11% of patients underwent PET during the diagnostic process. A spiculated nodule was more likely to determine prescription for PET ( $p < 0.001$ ). Multivariate analysis revealed that patients in both periods underwent fewer tests when PET was prescribed by general practitioners ( $p < 0.001$ ) and if the nodule was not spiculated

( $p < 0.001$ ). The proportion of unnecessary invasive approaches prescribed (47% vs. 49%) did not differ between the groups.

**Conclusion:** In our study, 1 year after the availability of PET, the technology was not the first choice for diagnostic management of SPN. Even though we observed a tendency for reduced number of tests and mean time to diagnosis with PET, these phenomena did not fully relate to PET availability in health communities. In addition, the availability of PET in the management of SPN diagnosis did not reduce the overall rate of unnecessary invasive approaches.

---

## Background

A solitary pulmonary nodule (SPN) is a single spherical lesion  $< 3$  cm in diameter completely surrounded by lung tissue without associated atelectasis or adenopathy [1,2]. In most cases, it is detected incidentally by chest x-ray (CXR) imaging or computed tomography (CT). No data is available on its incidence in a general population, but about 1 of 500 CXR images in the United States reveals a nodule [3]. The frequency of SPN malignancy depends on the population where it is estimated, about 26% to 40% in the US [4,5] and 40% in France [6]. Therefore, SPN is often associated with lung cancer, a major public health problem, with 25,882 new cases and 27,164 deaths reported in France in 2000 [7].

The management of SPN diagnosis consists of combinations of different approaches, invasive and/or noninvasive, from the moment SPN is identified by CXR or CT until the definitive diagnosis of its nature – malignant or benign. This diagnostic approach depends on characteristics of patients (age, smoking history, antecedents of cancer) and nodules (size, location, spiculation, and calcification within the nodule). These characteristics determine the probability of malignancy [4,8]. One example of a malignant nodule is a new nodule of large size in an older patient with a heavy smoking history and CXR or CT results of a spiculated nodule pattern [9].

The newest imaging technology in nuclear medicine, positron emission tomography (PET), was introduced in oncology. It is also used in differentiating the nature of pulmonary nodules. Many studies concerning the performance of PET or PET scanning reported the sensitivity, specificity, and accuracy of this technique as 96%, 88%, and 94%, respectively, in the diagnosis of benign nodules [10-14]. Meanwhile, decision model analysis concerning the management of SPN diagnosis or studies investigating the combination of certain diagnostic tests showed that the sensitivity and specificity of the combination of examinations, with or without PET, varies depending on the type of examination performed for each patient and nodule [4,15-19]. Some techniques, such as transbronchic and transthoracic procedures, entail risk of complications (pneumothorax or haemorrhage) [18,20]. These procedures are considered unnecessary when the nodule proves

later to be benign. The physician aims to prescribe the most appropriate examination to effectively diagnose the nature of the nodule, whether benign or malignant, and to avoid morbidity and/or mortality due to unnecessary invasive explorations [21]. The use of PET could reduce those risks by avoiding unnecessary explorations.

Research into the ability of PET to differentiate malignant from benign nodules have proved its good performance at the individual level compared to other imaging technologies such as CT or magnetic resonance imaging (MRI). Results of PET could change the cancer's staging or physicians' decision for further exploration in cancer management [22]. Unfortunately, few studies are available on changes in the management of SPN diagnosis that PET brings in real-life practice at a population level. Knowing whether the availability of PET contributes to altering the number of tests performed and avoiding unnecessary invasive approaches for patients with benign nodules in routine practice is important for patients and for physicians.

Therefore, we aimed to study the actual practice of managing the diagnosis of SPN before PET was introduced in France as a diagnostic test (2002–2003; before-PET) and after its introduction (2004–2005; after-PET) – a before-after study. We aimed to describe the modifications in the management of SPN diagnosis in daily practice in terms of average number of tests performed, time to diagnosis and proportion of unnecessary invasive tests performed with PET availability in the 5 northeastern regions of France. We also identified determinants of the use of PET in the after-PET period and the use of invasive approaches in both periods.

## Methods

The study was approved by the Institutional Review Board (Commission National d'Informatique et Liberté [CNIL]) in January 2002. PET was available for use in 5 regions in northeastern France (Alsace, Lorraine, Franche-Comté, Bourgogne, and Champagne-Ardenne), 18 health administrative districts covering 8,220,000 people [23], in 2003–2004. We collected data on the before-PET period between May 2002 and March 2003 and on the after-PET period between June 2004 and June 2005. The before-PET

period was shorter because of the limited time before PET availability in each region.

### Study Samples

Periods of 4–8 weeks, with duration adjusted to the population size and number of CT centres in each region, were randomly sampled on the year's calendar to equally balance the number of patients included in each region. Qualified research assistants examined 31,590 CT reports, compiled by the radiologists in each centre. They examined 11,515 reports in the before-PET period and 20,075 in the after-PET period, in all (76) CT centres in the 5 regions. We identified new SPN cases from CT reports that mentioned "spherical lesion" or "nodule" or synonymous terms (including "mass" or "solitary mass", "solitary pulmonary nodule" or "SPN"), A panel of investigators verified all included cases.

We included patients who were  $\geq 18$  years old, had a nodule of 1 to 3 cm in diameter, were without antecedent cancer, and followed the diagnostic management in all care centres involved in the 5 regions. Patients were not included if they had multiple nodules, or who underwent the diagnostic management outside of the 5 study regions.

Studies reported that one of the major benefits of PET was a reduction in the number of patients referred for surgery. Depending on the pre-test probability of malignant disease, the use of PET decreased the performance of surgical procedures by an estimated 15% [24]. To observe a difference of at least 15% between both periods in terms of invasive approaches for patients with benign nodules and for a power of at least 80%, we doubled the number of patients included in the after-PET period. This step was necessary because the before-PET period entailed time constraints before the introduction of PET and we could include only a limited number of patients.

### Data collection

A research assistant in each region collected data on socio-demographic characteristics of patients such as age, sex, and smoking history; and nodule characteristics, such as calcification within the nodule, appearance of spiculated nodule, and mediastinal involvement or enlarged lymph nodes seen on CT. Information on examinations and treatments that were prescribed during 6-month follow-up was collected as well.

We defined the beginning of the diagnostic management as the date of the CT report identifying the nodule. We considered that the presumptive diagnosis of cancer was established when physicians who handled the management of the diagnosis decided to discontinue the diagnosis process and to begin surveillance for benign nodules or treatments for malignant nodules. We followed all patients for 6 months after the presumptive diagnosis

through the hospital or the physician who was in charge of managing the diagnosis. Diagnostic management was considered specialised if performed by a radiologist, chest physician, oncologist or thoracic surgeon.

The number of tests were those prescribed by a physician for a given patient from the beginning of the diagnostic management until the presumptive diagnosis. The diagnostic management was defined as the combination of examinations in chronological order from the identification of SPN on CT up to the presumptive diagnosis of SPN. We defined invasive approaches as any combination of tests involving at least one nonimaging examination. Unnecessary invasive approaches were defined as those involving one or more invasive explorations in which the nodule was later diagnosed to be benign.

### Statistical Analysis

We used the chi-square test to compare samples, nodule characteristics, and proportion of unnecessary invasive approaches between the two periods. The Mann-Whitney test was used to compare mean age, mean number of diagnostic tests and time to diagnosis between periods. Results are expressed as percentages, means, and standard deviations (SDs). We tested the relation between number of diagnostic examinations and other variables in each period by multiple regression analysis. We used logistic regression models to identify the determinants of (1) invasive approaches in both periods, and (2) determinant factors for PET use for the after-PET period. A  $P < 0.05$  was considered statistically significant for all analyses. The combination of SPN diagnostic tests in both periods was identified by use of SLPMiner, a data-mining algorithm for finding frequent sequential patterns [25,26] (i.e., time-ordered sequences of diagnostic tests performed for patients). The most frequent sequential patterns are identified as strategies and are presented as percentages. We described diagnostic test combinations that took place in 5% or more of cases in both periods.

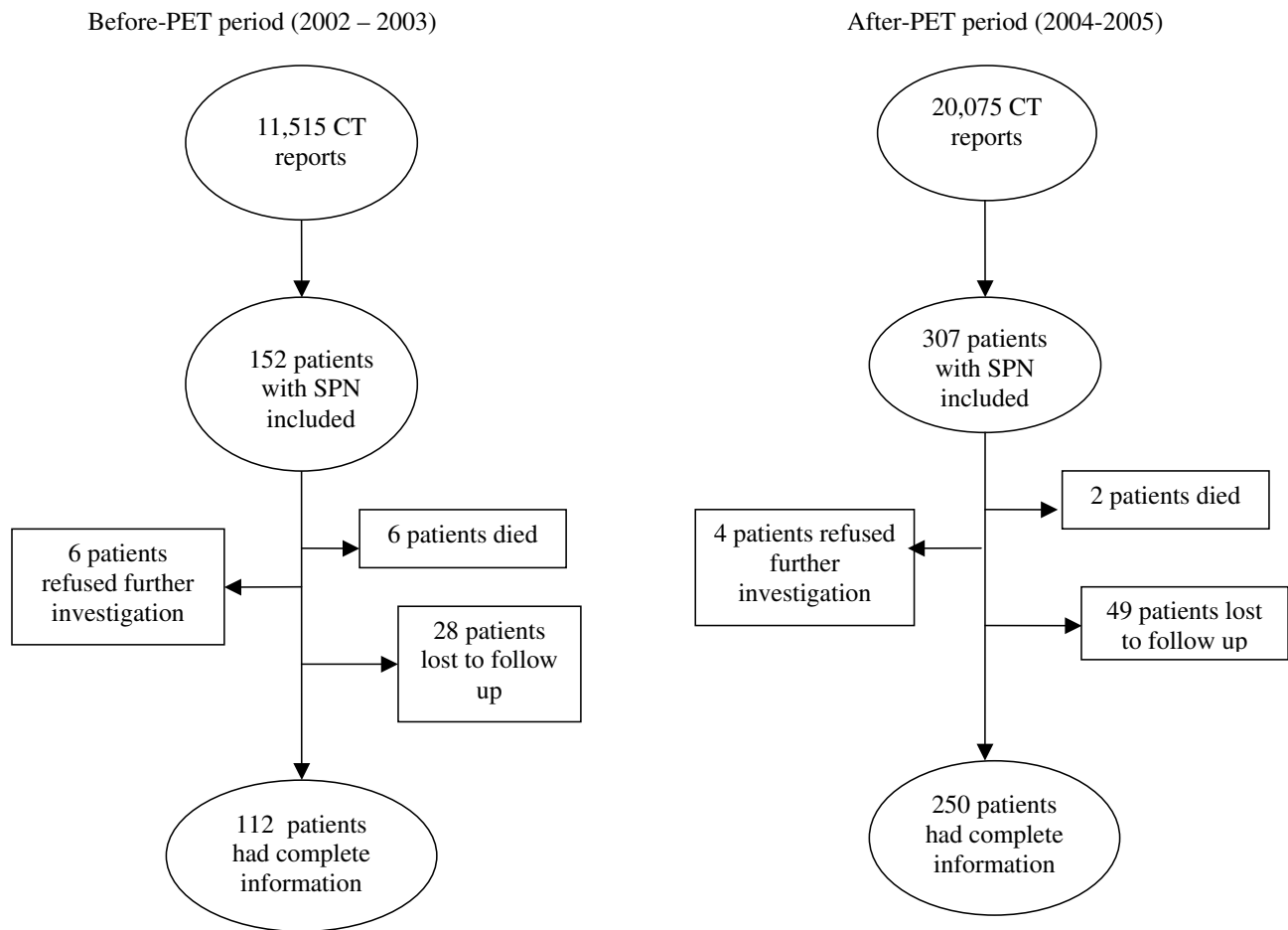
The data were recorded in a Microsoft ACCESS database, and statistical tests involved use of SAS V 9.1 (SAS Inst., Cary, NC).

## Results

### Patient and nodule characteristics

A total of 459 patients with new cases of SPN (152 before-PET and 307 after-PET) were included. Of all patients included in both periods, 362 patients completed the study: 112 before-PET patients (73.7%), and 250 after-PET patients (81.4%). Eight patients died before a presumptive diagnosis, 10 patients refused further examinations, and 77 were lost to follow-up (Figure 1).

A greater proportion of patients with smoking history completed the study as compared with those who were



**Figure 1**  
**The number of patients in both periods.**

lost to follow-up for both the before-PET ( $p = 0.002$ ) and after-PET periods ( $p < 0.001$ ). Patients whose diagnostic management was handled by specialists showed a more frequent tendency to have complete information for the study than those who were lost to follow-up in the after-PET period ( $p = 0.02$ ). No other differences were observed in patient or nodule characteristics.

Patients in the before-PET and after-PET periods did not differ in age (mean 64.9 years [SE 14.1] *vs.* 64.8 years [SE 14.3]). Smoking habit differed between the two periods (58.4% for after-PET *vs.* 70.5% for before-PET;  $p = 0.03$ ). Physicians tended to identify more calcified nodules and less spiculated nodules on CT results in the after-PET than before-PET period; the difference was not statistically significant (Table 1).

#### **Management of SPN diagnosis**

Patients in the before-PET period underwent a mean number of 4 tests before the presumptive definitive diagnosis of the nodule as compared to a mean of 3 tests in the

after-PET period, but the difference was not statistically significant ( $p = 0.08$ ). Table 2 describes mean number of tests according to patients and nodule characteristics in both periods. In the after-PET period, physicians prescribed a mean number of 5 tests for patients who underwent PET as compared to a mean of 3 tests for those who did not undergo PET ( $p < 0.001$ ). Multivariate analysis showed that for both periods, patients who were referred by specialists and had spiculated nodules underwent more tests than patients who were referred by general practitioners and had nonspiculated nodule features (Table 3).

Patients in the before-PET period had to wait 41.4 days, on average, before receiving a presumptive diagnosis as compared with 24.0 days, on average, for patients in the after-PET period who did not undergo PET ( $p < 0.001$ ); those who underwent PET had to wait 56.7 days, on average, for a diagnosis. Bivariate analysis showed that patients who were male, were smokers, and had calcified and spiculated nodules were more likely to undergo PET.

**Table 1: Patient and nodule characteristics in the periods Before (2002–2003) and After (2004–2005) the availability of Positron Emission Tomography (PET)**

Variable	Before-PET period		After-PET period		p
	Mean [SD]	n (%)	Mean [SD]	n (%)	
<b>Patient characteristics:</b>					
<b>Age</b>	64.9 [14.1]	112	64.8 [14.3]	250	0.9
<b>Age (in classes)</b>					
< 65 years		52 (46.4)		124 (49.6)	0.6
≥ 65 years		60 (53.6)		126 (50.4)	
<b>Sex</b>					
Male		82 (73.2)		158 (63.2)	0.06
Female		30 (26.8)		92 (36.8)	
<b>Referral</b>					
General practitioner		18 (16.1)		28 (11.2)	0.2
Specialist		94 (83.9)		222 (88.8)	
<b>Smoking history</b>					
Nonsmoker		33 (29.5)		104 (41.6)	0.03
Smokers or ex-smokers		79 (70.5)		146 (58.4)	
<b>Nodule characteristics:</b>					
<b>Calcified Nodules</b>					
Yes		12 (10.7)		45 (18.0)	0.08
No		100 (89.3)		205 (82.0)	
<b>Spiculated Nodules</b>					
Yes		32 (28.6)		49 (19.6)	0.06
No		80 (71.4)		201 (80.4)	
<b>Mediastinal node</b>					
Yes		31 (27.7)		75 (30.0)	0.7
No		81 (72.3)		175 (70.0)	

SD = standard deviation

Multivariate analysis revealed that only spiculated nodules played a significant role in determining whether patients underwent PET ( $p < 0.001$ ) (Table 4). The mean number of diagnostic tests in patients with spiculated nodules did not differ between the periods (5.3 for before-PET vs. 5.1 for after-PET;  $p = 0.4$ ).

Invasive approaches were more likely to be prescribed by specialists ( $p = 0.002$ ) for smokers or ex-smokers ( $p < 0.001$ ) with spiculated ( $p < 0.001$ ) and noncalcified nodules ( $p < 0.001$ ), but the proportion of patients undergoing at least one invasive test in the two periods did not differ (47% for before-PET vs. 49% for after-PET). In the after-PET period, of 185 patients with benign nodules, 54 (29.2%) underwent at least one invasive test, most frequently associated with PET ( $p < 0.001$ ).

The proportion of patients undergoing CT of the thorax, bronchial fibroscopy, abdominal CT, and bone scintigra-

phy was almost similar in both periods. Less than 5% of patients in the after-PET period underwent lung scintigraphy, thoracotomy, and gastroscopy (Table 5). A total of 11% of patients underwent CXR as one of the diagnostic tests in the after-PET period as compared with 30% in the before-PET period ( $p < 0.001$ ). A combination of CT of the thorax followed by bronchial fibroscopy was performed for almost the same proportion of patients in both periods (35.8% for before-PET vs. 33.7% for after-PET). However, a combination of abdominal echography and CT of the thorax was performed for less than 5% of patients in the after-PET period as compared with 16.7% in the before-PET period. In the after-PET period, physicians prescribed PET for 11% of patients, and 8% of them also underwent bronchial fibroscopy.

Of all patients included in the after-PET period, 62 (25.2%) had a diagnosis of cancer as compared with 30 (26.8%) in the before-PET period. Of 35 patients who



**Table 2: Mean number of diagnostic tests prescribed in the periods Before and After the availability of Positron Emission Tomography (PET)**

Variables	Before-PET period (n = 112)		After-PET period (n = 250)	
	Mean (SD)	p	Mean (SD)	p
<b>Patients</b>				
<b>Age (in classes)</b>				
< 65 years	3.8 (3.2)	0.6	3.5 (2.5)	0.04
≥ 65 years	4.7 (5.2)		2.9 (2.2)	
<b>Sex</b>				
Male	4.6 (4.8)	0.3	3.5 (2.5)	< 0.01
Female	3.5 (2.8)		2.5 (1.9)	
<b>Referral</b>				
General practitioner	2.2 (1.9)	< 0.01	1.7 (1.3)	< 0.01
Specialist	4.7 (4.6)		3.3 (2.3)	
<b>Smoking history</b>				
Nonsmoker	3.2 (4.2)	< 0.01	2.4 (1.9)	< 0.01
Smokers or ex-smokers	4.8 (4.4)		3.6 (2.5)	
<b>Nodules</b>				
<b>Calcified Nodules</b>				
Yes	3.1 (4.5)	0.049	2.2 (1.6)	< 0.01
No	4.5 (4.4)		3.4 (2.4)	
<b>Spiculated Nodules</b>				
Yes	5.3 (4.3)	0.048	4.9 (2.7)	< 0.01
No	3.9 (4.4)		2.7 (2.0)	
<b>Mediastinal node</b>				
Yes	4.5 (4.9)	0.9	3.7 (2.5)	< 0.01
No	4.3 (4.2)		2.9 (2.2)	

SD = standard deviation  
p = Wilcoxon (Mann-Whitney) test

underwent PET as one of their diagnostic tests, for 19 (54.3%), malignant nodules were revealed and for 11 (31.4%) no such diagnosis was made. Physicians prescribed PET to search for metastases in 4 patients (11.4%), and for 1 patient, PET was prescribed after the nodule was identified to be noncancerous.

Eighteen patients (29%) with a diagnosis of cancer underwent further lobectomy, bilobectomy or pneumonectomy for treatment, and these surgeries also served as diagnostic tests for 3 of the patients. Four patients underwent chemotherapy or radiotherapy in addition to surgery. Of all patients who received surgical treatments, one patient died about 1 year later due to brain, liver and lung metastases.

## Discussion

We found that the mean number of diagnostic tests performed for the management of SPN diagnosis declined

after PET was introduced into the northeastern regions of France, but the reduction was not statistically significant. The mean number of diagnostic tests was fewer if prescribed by general practitioners and if the nodule was calcified or not spiculated. The reduction in mean number of diagnostic tests and time to presumptive diagnosis seemed to relate to study period rather than to use of PET. Physicians in the after-PET period seemed to prescribe less CXR and abdominal echography than in the before-PET period. This change was likely due to a generalisation and improvement of technology in that CT is considered more sensitive and specific than CXR in differentiating nodule status [1,9,27].

Even if the proportion of invasive tests performed did not differ between the two periods, unnecessary invasive approaches (i.e., invasive examination for patients with benign nodules) were less likely to be prescribed for patients who had undergone PET in the after-PET period. PET seemed

**Table 3: Factors influencing the number of diagnostic tests patients with a Solitary Pulmonary Nodule underwent Before and After the availability of Positron Emission Tomography (PET) (n = 362)**

Variables	Bivariate analysis		Multivariate analysis	
	β (SE)	p	β (SE)	p
<b>Period</b>				
Before-PET	-		-	
After-PET	-1.2 (0.4)	< 0.01	-0.96 (0.3)	< 0.01
<b>Age (in classes)</b>				
< 65 years	-		-	
≥ 65 years	-0.1 (0.3)	0.8	0.2 (0.3)	0.6
<b>Sex</b>				
Female	-		-	
Male	1.1 (0.3)	< 0.01	0.6 (0.4)	0.1
<b>Referral</b>				
General practitioner	-		-	
Specialist	1.8 (0.5)	< 0.01	1.8 (0.5)	< 0.01
<b>Smoking history</b>				
Nonsmoker	-		-	
Smokers or ex-smokers	1.4 (0.3)	< 0.01	0.5 (0.4)	0.2
<b>Calcified Nodules</b>				
Yes	-		-	
No	1.4 (0.5)	< 0.01	0.6 (0.4)	0.1
<b>Spiculated Nodules</b>				
Yes	-		-	
No	-1.9 (0.3)	< 0.01	-1.5 (0.4)	< 0.01
<b>Mediastinal node</b>				
Yes	-		-	
No	-0.6 (0.4)	0.09	-0.3 (0.4)	0.5

SE = standard error

to be prescribed when physicians considered a higher probability of malignancy of the nodule (spiculated) or to identify distal metastases. This finding confirmed the use of PET to differentiate malignant from benign nodules.

Both periods exhibited similar proportions of combinations of tests used. The management of SPN diagnosis for patients who underwent PET as one of their diagnostic tests in routine practice tended to confirm experimental conditions at the individual level. We found that 1 year after its availability, PET was not the immediate choice in daily practice, and therefore the frequency of PET prescription was quite low. Physicians tended to prescribe other techniques, even if invasive, that could be accessed immediately before prescribing PET, which was available only in the largest hospital in the region.

One study showed that PET as a noninvasive test was as efficacious as transthoracic aspiration needle biopsy in identifying malignant lung lesions and entailed no risk of

complications [16]. Results of a retrospective Swiss study suggested that a combination of flexible bronchoscopy and PET had a useful role in the diagnosis of noncalcified chest lesions less than 3 cm seen on radiography and that bronchoscopy should be a first step because it allowed for a tissue diagnosis, was safe, and was more readily available [15]. Other studies of decision analysis models showed that CT-PET was the most cost-effective strategy in the management of SPN diagnosis [21,28]. In our study, 1 year after PET was made available, 11% of patients underwent this technology. One of the limitations of this study is that the onset of the after-PET observation period was too early and therefore the time interval for study was too short. Perhaps PET was not readily accessible for some patients because of the limited number of machines or the diffusion of information of the utilisation of PET was not fast enough to change physicians' habits in management of SPN diagnosis. However, like the Swiss study findings, in our study, PET was always performed at least after CT or after CT and bronchoscopy.

**Table 4: Factors influencing the performance of Positron Emission Tomography (PET) in the period After PET was available (2004–2005) (n = 250)**

Variable	Bivariate			Multivariate		
	Odds Ratio	CI	p	Odds Ratio	CI	p
<b>Age (in classes)</b>						
< 65 years	1		0.06	1		0.5
≥ 65 years	0.4	0.2 – 1.0		0.5	0.5 – 4.2	
<b>Sex</b>						
Female	1		0.04	1		0.1
Male	2.5	1.0 – 6		1.5	0.2 – 1.1	
<b>Referral</b>						
General practitioner	1		0.1	1		0.2
Specialist	4.7	0.6 – 35		3.7	0.5 – 29.7	
<b>Smoking history</b>						
Nonsmoker	1		< 0.01	1		0.4
Smokers or ex-smokers	3.9	1.5 – 9.7		1.6	0.5 – 4.6	
<b>Calcified Nodules</b>						
Yes	1		0.04	1		0.1
No	8.4	1.1–63		5.2	0.7 – 41.1	
<b>Spiculated Nodules</b>						
Yes	1		< 0.01	1		< 0.01
No	0.2	0.1 – 0.3		0.2	0.1 – 0.5	
<b>Mediastinal node</b>						
Yes	1		0.1	1		0.5
No	0.6	0.3 – 1.2		0.8	0.3 – 1.7	

CI = Confidence Interval

Logistic regression analysis of the probability of patients undergoing PET as one of diagnostic tests

**Table 5: Diagnostic tests performed in the periods Before and After the availability of Positron Emission Tomography (PET)**

Type of diagnostic tests	Before-PET (112)		After-PET (250)	
	n	(%)	n	(%)
CT of the thorax	108	(96.7)	248	(99.2)
Bronchial fibroscopy	48	(42.5)	94	(37.5)
CT of the abdomine	37	(33.3)	79	(31.5)
CXR	34	(30.0)	27	(10.9)
CT of the skull	25	(22.5)	42	(16.9)
Abdominal echography	24	(21.7)	21	(8.5)
Bone scintigraphy	14	(12.5)	22	(8.9)
Transparietal ponction	12	(10.0)	15	(6.0)
Pulmonary scintigraphy	6	(5.0)	9	(3.6)
Thoracotomy	6	(5.0)	9	(3.6)
Gastroscopy	6	(5.0)	4	(1.6)
PET	0	-	27	(10.9)

Identified by use of SLPMiner. CT = computed tomography; CXR = chest x-ray

Results of many studies of PET performance in the diagnosis of SPN showed its superiority as compared with CXR or CT in differentiating malignant from benign nodules. Since randomizing patients to PET or non-PET groups is unethical, we decided to use a before-and-after design to evaluate any modification that might occur in the management of SPN diagnosis within participating regions. We considered a design that could also reduce a possible centre effect bias by incorporating all imaging centres in this large area.

We followed patients for 6 months after the presumptive diagnosis of their nodule considering that should the nodule's volume double in that period, the probability of its malignancy was high. Benign nodules are well known to have a longer doubling time than malignant nodules [12]. Some studies showed that for most malignant nodules, the volume doubling time is less than 400 days, with an average of 100 days in most cases [29-31]. Some studies suggested that the probability of nodule malignancy could be predicted from information on patient and nodule characteristics [17,32]. In daily practice, information on nodule size and its localisation, which could help physicians in the management of SPN diagnosis, was not always available on CT reports. Therefore, standardizing CT reports to include nodule characteristics (size, localisation, spiculation, calcification, and mediastinal node) would be useful.

Our study contained some limitations, such as a risk of measurement bias should any of the CT centres change instruments (CT camera) used to identify the SPN. To anticipate this potential bias, we asked each region to report any modification that might take place within or between the study periods. Some regions reported that new CT centres were opened between periods, and we included those centres as starting points to identify patients in the second period, but no major instrument changes were reported. Another limitation is that the after-PET period was probably still an implementation period in which prescription behaviours were not yet consolidated. Further observation after 3 years or more might allow for observing more use of PET.

Research studies showed that PET was more sensitive and more specific than other imaging techniques and more cost-effective than other strategies in diagnosing SPN [21,33,34]. However, in daily practice, PET did not directly contribute to the reduction in mean number of diagnostic tests or time to diagnosis. Its use did not reduce the frequency of unnecessary invasive examinations performed. In other words, use of PET brings clinical benefits to individual patients because of its performance, but at a population level, its benefits were not immediately observed and were of limited magnitude.

## Conclusion

This is the first study to evaluate the management of SPN diagnosis before and after the introduction of PET in a community. Despite the benefits that individual patients may experience, 1 year after the introduction of PET in oncology, clinicians do not yet allow a significant place for PET in the daily management of SPN diagnosis. Further study could be useful to evaluate the cost savings of actual modified practices and benefit for the health care system.

## Abbreviations

PET: Positron Emission Tomography; SPN: Solitary Pulmonary Nodule; CT: Computer Tomography; CXR: Chest X Ray; CNIL: Commission National d'Informatique et Liberté; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; CI: Confidence Interval.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

IL carried out the data analysis and interpretation, wrote and revised the manuscript; CB participated in data analysis and interpretation and in revising the manuscript; NJ participated in the data analysis, in particular using SLP Miner; KA participated in the study design, data analysis and interpretation; PA, DJ, MV, FV, and MC-WL participated in the study conception and design, and in revising the manuscript; CL participated in the study design and data interpretation; FG is the principal investigator of the study and participated in the study conception and design, data analysis and interpretation, and revision of the manuscript.

## Acknowledgements

We thank Dr. Benoit Godbert (pneumologist) for reviewing the type of diagnostic tests performed in each period; Philippe Bataillard, Stephanie Briaud, Nadine Hartmann-Juge, Dr. Evelyne Keime, Eric Marquis, and Erwan Petit for their contribution to data collection, verification, and the study organisation; Sylvie Ronchetti for secretarial work; and Nicole Koebel and Phillipe Melchior for data entry. This study was supported by the Ministry of Health, the Urban Community of Nancy, and the Region of Lorraine.

Irawati Lemonnier received a doctoral scholarship from the Fondation de France.

## References

1. Beigelman-Aubry C, Hill C, Grenier PA: **Management of an incidentally discovered pulmonary nodule.** *Eur Radiol* 2007, **17**:449-466.
2. Ost D, Fein A: **Management strategies for the solitary pulmonary nodule.** *Curr Opin Pulm Med* 2004, **10**:272-278.
3. Lillington GA: **Management of solitary pulmonary nodules.** *Dis Mon* 1991, **37**:271-318.
4. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kotense PJ, Comans EF, Smit EF, et al.: **Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.** *Chest* 2005, **128**:2490-2496.

5. Lillington GA: **Management of solitary pulmonary nodules. How to decide when resection is required.** *Postgrad Med* 1997, **101**:145-150.
6. Pecking A, Corone C, Talbolt JN, Moretti JL: **Cancers broncho-pulmonaires et 18 fluorodéoxyglucose.** *Centre Rene Huguenin* 2006 [<http://www.thorax.org/dossier1/renehuguenin5.htm>].
7. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al.: **Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000.** *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003, **51**:3-30.
8. Hanley KS, Rubins JB: **Classifying solitary pulmonary nodules. New imaging methods to distinguish malignant, benign lesions.** *Postgrad Med* 2003, **114**:29-35.
9. Ost D, Fein A: **Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162**:782-787.
10. Conti PS, Lilien DL, Hawley K, Keppler J, Grafton ST, Bading JR: **PET and [18F]-FDG in oncology: a clinical update.** *Nucl Med Biol* 1996, **23**:717-735.
11. Gupta NC, Frank AR, Dewan NA, Redepenning LS, Rothberg ML, Mailliard JA, et al.: **Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose.** *Radiology* 1992, **184**:441-444.
12. Gupta NC, Maloof J, Gunel E: **Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET.** *J Nucl Med* 1996, **37**:943-948.
13. Hubner KF, Buonocore E, Gould HR, Thie J, Smith GT, Stephens S, et al.: **Differentiating benign from malignant lung lesions using "quantitative" parameters of FDG PET images.** *Clin Nucl Med* 1996, **21**:941-949.
14. Scott WJ, Schwabe JL, Gupta NC, Dewan NA, Reeb SD, Sugimoto JT: **Positron emission tomography of lung tumors and mediastinal lymph nodes using [18F]fluorodeoxyglucose. The Members of the PET-Lung Tumor Study Group.** *Ann Thorac Surg* 1994, **58**:698-703.
15. Chhajed PN, Bernasconi M, Gambazzi F, Bubendorf L, Rasch H, Kneifel S, et al.: **Combining bronchoscopy and positron emission tomography for the diagnosis of the small pulmonary nodule < or = 3 cm.** *Chest* 2005, **128**:3558-3564.
16. Dewan NA, Reeb SD, Gupta NC, Gobar LS, Scott WJ: **PET-FDG imaging and transthoracic needle lung aspiration biopsy in evaluation of pulmonary lesions. A comparative risk-benefit analysis.** *Chest* 1995, **108**:441-446.
17. Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE: **Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule.** *Radiographics* 2000, **20**:59-66.
18. Heyer CM, Kagel T, Lemburg SP, Walter JW, de Zeeuw J, Junker K, et al.: **Transbronchial biopsy guided by low-dose MDCT: a new approach for assessment of solitary pulmonary nodules.** *AJR Am J Roentgenol* 2006, **187**:933-939.
19. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD: **The solitary pulmonary nodule.** *Chest* 2003, **123**:895-96S.
20. Welker JA, Alattar M, Gautam S: **Repeat needle biopsies combined with clinical observation are safe and accurate in the management of a solitary pulmonary nodule.** *Cancer* 2005, **103**:599-607.
21. Lejeune C, Alzahouri K, Woronoff-Lemsi MC, Arveux P, Bernard A, Binquet C, et al.: **Use of a decision analysis model to assess the medicoeconomic implications of FDG PET imaging in diagnosing a solitary pulmonary nodule.** *Eur J Health Econ* 2005, **6**:203-214.
22. Seltzer MA, Yap CS, Silverman DH, Meta J, Schiepers C, Phelps ME, et al.: **The impact of PET on the management of lung cancer: the referring physician's perspective.** *J Nucl Med* 2002, **43**:752-756.
23. L'INSEE: **La France en faits et chiffres: Estimations de population au 1er janvier.** *L'INSEE* 2007.
24. Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, Hart E, Hoh CK, Valk PE, et al.: **Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules.** *J Clin Oncol* 1998, **16**:2113-2125.
25. Agrawal R, Srikant R: **Mining sequential patterns.** *The 11th International Conference on Data Engineering, Taiwan* 1995.
26. Seno M, Karypis G: **SLP Miner: an algorithm for finding frequent sequential patterns using length-decreasing support constraint.** *The IEEE International Conference* 2002.
27. Winer-Muram HT: **The solitary pulmonary nodule.** *Radiology* 2006, **239**:34-49.
28. Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, Madar I, Maddahi J: **Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma.** *J Nucl Med* 1996, **37**:1428-1436.
29. Feragalli B, Guido F, Larici AR, Storto ML, Bonomo L: **Pulmonary nodule.** *Radiol Med (Torino)* 2005, **110**:294-314.
30. Kostis WJ, Yankelevitz DF, Reeves AP, Fluture SC, Henschke CI: **Small pulmonary nodules: reproducibility of three-dimensional volumetric measurement and estimation of time to follow-up CT.** *Radiology* 2004, **231**:446-452.
31. Orlicchio A, Schillaci O, Antonelli L, D'Urso S, Sergiacomi G, Nicoli P, et al.: **Solitary pulmonary nodules: morphological and metabolic characterisation by FDG-PET-MDCT.** *Radiol Med (Torino)* 2007, **112**:157-173.
32. Tang AW, Moss HA, Robertson RJ: **The solitary pulmonary nodule.** *Eur J Radiol* 2003, **45**:69-77.
33. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC: **Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy.** *Radiology* 2008, **246**:772-782.
34. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Bernstein SJ, Carlos RC: **Solitary pulmonary nodules and masses: a meta-analysis of the diagnostic utility of alternative imaging tests.** *Eur Radiol* 2008, **18**:1840-1856.

### Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:

<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/139/prepub>

Publish with **BioMed Central** and every scientist can read your work free of charge

"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:  
[http://www.biomedcentral.com/info/publishing\\_adv.asp](http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp)



## 1.2. Qualité de vie des patients atteints d'un NPI

### Synopsis

La qualité de vie (QV) est la perception par l'individu lui-même de son état de santé sous ses multiples facettes, physique, mentale, et sociale. Elle est notamment utilisée pour apprécier l'impact de la survenue d'une maladie, de sa prise en charge diagnostique et thérapeutique et de son évolution sur la santé des patients. A ce jour, aucune étude n'a évalué celle des patients atteints d'un nodule pulmonaire isolé (NPI). L'objectif était de mesurer la qualité de vie des patients atteints d'un NPI et de la comparer avec celle de la population générale française.

La première partie de l'étude sur la prise en charge diagnostique des patients atteints d'un NPI a d'abord nécessité de rechercher, à partir des résultats de TDM thoracique récupérés dans les 76 centres de radiologie de l'inter-région Grand-Est, les patients dont l'image révélait l'existence d'un NPI. Ces patients ont été inclus dans une cohorte suivie jusqu'à 6 mois après la date de fin de bilan diagnostique qui a qualifié la nature du NPI (bénigne ou maligne). Tous les examens d'imagerie et les procédures diagnostiques invasives prescrites par les médecins ayant participé à la prise en charge de patients ont été recueillis. Un questionnaire de qualité de vie (SF-36) a été envoyé aux patients 6 mois après la fin du bilan diagnostique afin de nous assurer que – la nature du nodule ne changeait pas entre la fin du bilan diagnostique et le moment de mesure de QV.

Parmi 171 patients ayant participé à l'étude, 39 (22.8%) ont eu un NPI diagnostiqué malin. Par rapport aux patients qui n'ont pas participé, les participants étaient plutôt du sexe masculin ( $p=0.06$ ), fumeurs/ex-fumeurs ( $p<0.001$ ) et ont été référés par un spécialiste ( $p=0.05$ ).

En l'absence de changement significatif de stratégies diagnostiques entre les phases avant et après implantation, nous avons choisi d'analyser l'échantillon dans sa globalité. Une comparaison avec la QV de la population générale a montré que les patients atteints d'un NPI, malin ou bénin, avaient un score moyen plus bas (-8 à -32 points,  $p<0.001$ ) que celui de la population générale française indépendamment du sexe et de l'âge. Les différences de scores les plus importantes (-24, -30 et -32 points;  $p<0,001$ ) se trouvaient dans les dimensions « fonctionnement physique », « rôle émotionnel » et « rôle physique » du SF36. Nous avons montré par ailleurs que les scores QV des patients ayant un NPI bénin se révélaient être statistiquement plus élevés que ceux des patients

ayant un NPI malin, notamment dans les dimensions « fonctionnement social », « rôle physique » et « rôle émotionnel » (+10, +14 et +18 points respectivement,  $p=0,02$  à  $0,04$ ).

Ces résultats ont montré la nécessité de prendre en compte la perception des patients vis-à-vis de leur maladie, leur propre vulnérabilité et les moyens thérapeutiques mis en œuvre car ce qu'ils ressentent pourraient influencer leur comportement pour suivre les prescriptions ou recommandations de leur médecin.

Les résultats de ce travail ont été acceptés par la revue Quality of Life Research.

Irawati Lemonnier, Cedric Baumann, Damien Jolly, Patrick Arveux, Marie-Christine Woronoff-Lemsi, Michel Velten, Francis Guillemin. **Solitary Pulmonary Nodule: consequences for patient quality of life.** Publié en ligne le 9 août 2010: DOI 10.1007/s11136-010-9719-0.

# *Solitary pulmonary nodules: consequences for patient quality of life*

## **Quality of Life Research**

An International Journal  
of Quality of Life Aspects  
of Treatment, Care and  
Rehabilitation - Official Journal  
of the International Society of  
Quality of Life Research

ISSN 0962-9343

Volume 20

Number 1

Qual Life Res (2010)

20:101-109

DOI 10.1007/

s11136-010-9719-0





**Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Science+Business Media B.V.. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your work, please use the accepted author's version for posting to your own website or your institution's repository. You may further deposit the accepted author's version on a funder's repository at a funder's request, provided it is not made publicly available until 12 months after publication.**

## Solitary pulmonary nodules: consequences for patient quality of life

Irawati Lemonnier · Cédric Baumann · Damien Jolly ·  
Patrick Arveux · Marie-Christine Woronoff-Lemsi ·  
Michel Velten · Francis Guillemin

Accepted: 7 July 2010 / Published online: 9 August 2010  
© Springer Science+Business Media B.V. 2010

### Abstract

**Purpose** The aim was to describe levels of health-related quality of life (HRQoL) and its determinants in patients with solitary pulmonary nodule (SPN) and to compare them with the French general population.

**Methods** A prospective multicentre study of patients diagnosed with SPN, in northeastern regions of France, was carried out between 2002 and 2005. Six months after the end of diagnostic procedure, patients completed the SF-36 self-reported questionnaire (where 100 indicates high HRQoL). For a comparison, HRQoL data from a sample of the French general population collected by INSEE in 2002–2003 ( $n = 17,750$ ).

**Results** Among 171 participating patients, 39 had malignant nodules and had lesser mean scores on *physical*

*and emotional role, vitality and social functioning* (–6 to –18 points) than those with nonmalignant nodule. Compared to the French general population, patients with SPN had lower scores, by 11–30 points, in all dimensions ( $P < 0.001$ ). Older age and smoking history were associated with low HRQoL.

**Conclusions** Six months after receiving a diagnosis of SPNs, whether malignant, patients have worse HRQoL compared to the French general population. It indicates areas where physicians can help patients coping with their disease.

**Keywords** Quality of life · SF-36 · Solitary pulmonary nodule

---

I. Lemonnier · C. Baumann · F. Guillemin  
INSERM, CIC-EC CIE6, Nancy, France

I. Lemonnier · C. Baumann · F. Guillemin  
CHU Nancy, Clinical Epidemiology and Evaluation,  
Nancy, France

I. Lemonnier · C. Baumann · F. Guillemin  
Nancy-University, University Paul Verlaine Metz,  
University Paris Descartes, EA 4360 Apemac, Nancy, France

D. Jolly  
CHU Reims, Maison Blanche Hospital, Clinical Research  
and Methodological Unit, Reims 51095, France

D. Jolly  
Faculty of Medicine, Champagne-Ardenne Reims University,  
IFR 53, EA 3797, Reims 51095, France

P. Arveux  
Medical Information Department, Georges-François  
Leclerc Center, Dijon, France

P. Arveux  
Bourgogne University, EA 4184, Dijon, France

M.-C. Woronoff-Lemsi  
Pharmacy Service, Medico-Economic Evaluation Unit,  
University Hospital, Besançon, France

M. Velten  
Department of Epidemiology and Public Health,  
Strasbourg University and Centre Paul Strauss,  
Strasbourg, France

F. Guillemin (✉)  
Service d'épidémiologie et Evaluation Cliniques,  
CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, 9 Allée du Morvan,  
Vandoeuvre-les-Nancy 54505, France  
e-mail: francis.guillemin@chu-nancy.fr

## Introduction

Solitary pulmonary nodules (SPNs) are defined as single spherical lesions <3 cm in diameter and completely surrounded by lung tissue without associated atelectasis or adenopathy [1, 2]. SPNs are commonly found by chest radiography and thoracic computed tomography (CT), with at least 1 in 500 chest radiograms revealing a nodule [3]. The discovery of such nodules is of specific concern because of primary malignancy found in approximately 35% of SPN cases and solitary metastases accounting for another 23% [4–6]. Patient and nodule characteristics are factors that influence physicians in choosing different approaches, invasive and/or noninvasive, to diagnose a pulmonary nodule. Although early detection of malignant nodules could improve the prognosis of bronchogenic carcinoma, resection of a benign nodule might lead to mortality or morbidity [7–9]. Thus, the diagnosis and management of an SPN might have an impact on patients' quality of life.

Many studies have investigated the quality of life of patients with lung cancer and its determinant factors [10–13]. More recently, researchers reported on the prognostic role of quality of life in patient survival [14–16]. In contrast, no study has focused on the quality of life of patients with SPNs. With more people being screened for lung cancer because of the increasing use of positron emission tomography (PET) and CT, a growing number of people will be diagnosed with a nonmalignant pulmonary nodule. Therefore, living with a pulmonary nodule may, to some extent, be a matter of concern for patients over time. In addition, the benefits for mortality of early lung cancer detection through screening are uncertain, and thus patient quality of life may be an outcome of interest for healthcare professionals.

Health-related quality of life (HRQoL) has been well recognized for several decades as an issue concerning the functional status and well-being of people [17, 18]. In general, the concept relates to subjective perceptions of the physical, mental and social health-related dimensions. HRQoL has become an important target in medical care, especially for assessing treatment outcomes in chronic diseases, and an important outcome criterion in randomized clinical trials, especially of oncology [19]. HRQoL information could also be useful in the interactions of physicians and patients in clinical practice, especially when they have to choose among treatments with equivalent effectiveness [20] in health services evaluation, in research and in health policy making.

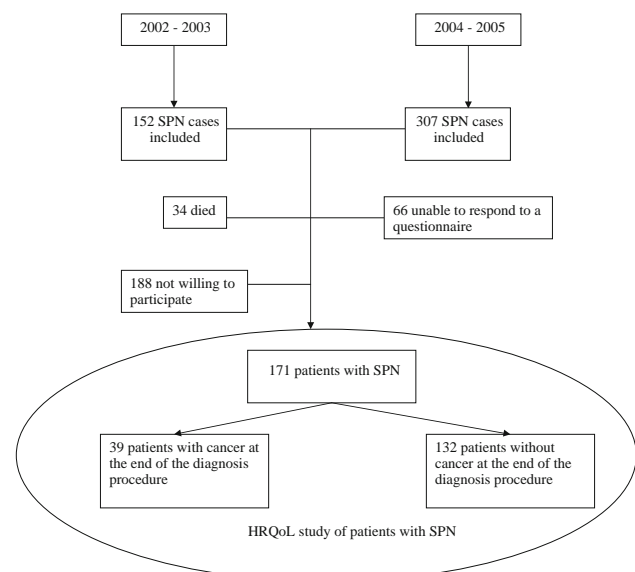
Our study aimed to describe the HRQoL of patients with SPNs, both malignant and nonmalignant, to compare this HRQoL with the HRQoL of a sample of the French general population and to identify variables that might influence the HRQoL of patients with SPNs.

## Materials and methods

We studied the HRQoL of patients who participated in the SPN diagnosis management study [7, 21], which aimed to evaluate the management of SPN diagnosis before (2002–2003) and after (2004–2005) the introduction of PET in the northeastern region of France. This prospective multicentre study involved five regions in the northeastern region of France (Alsace, Lorraine, Franche-Comté, Bourgogne and Champagne-Ardenne) with 18 health administrative districts covering 8,220,000 inhabitants [22]. The study was approved by the institutional review board (Commission Nationale Informatique et Liberté [CNIL]) in January 2002. We collected data on the before-PET introduction period, between May 2002 and March 2003, and the after-PET introduction period, between June 2004 and June 2005.

### Study samples

We identified new SPN cases from CT reports that mentioned “spherical lesion” or “nodule” or synonymous terms (including “mass” or “solitary mass”, “solitary pulmonary nodule” or “SPN”). Patients were  $\geq 18$  years old, had an SPN between 1 and 3 cm in diameter, did not have a previous cancer and continued the diagnostic management in all care centres involved [7, 21]. We included only patients with confirmed SPN; 152 patients were included in 2002–2003 and 307 in 2004–2005 (Fig. 1). We excluded from the analysis data for patients who died during the diagnosis process and follow-up ( $n = 34$ ); were unable to respond to our questionnaire, because either they did not understand the



**Fig. 1** Flow chart of patients through the trial of health-related quality of life of patients with single pulmonary nodules (SPNs)

questionnaire or French ( $n = 66$ ); too ill to respond, did not return the questionnaire, did not respond on time or did not complete it ( $n = 188$ ). In our analysis, we considered that patients with indeterminate nodule at 6-month after the end of the diagnosis process as patients with a nonmalignant nodule. We did not look any further whether the nodule turned out to be a malignant nodule 2 years later.

For a comparison group, we took a sample from the decennial survey on population health and medical services involving 25,000 families in France. The Institute National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) conducted the survey between October 2002 and October 2003. Its main objective was to evaluate subjects' perspectives and behaviour regarding their health. The survey involved an estimate of annual health resources consumption, use of physicians' services, purchase of medicines prescribed and nonprescribed, as well as an investigation of subjects' behaviour towards medical prevention, diet and exposure to risk, in particular, professional risks [23]. Among this population, 20,574 subjects completed the SF-36 questionnaire. The mean age of subjects was 45 years, and 52.9% of the sample was women. For our study, we selected 17,550 subjects of both sexes of a similar age range as that of our patients (27–90 years).

#### Data collection

HRQoL was assessed by a generic self-administered questionnaire at 6 months after the end of the diagnostic procedure. Patient quality of life reflected (1) the effect of the diagnosis of lung cancer and the beginning of treatment for patients who received a diagnosis of lung cancer or (2) the effect of simple surveillance for patients with nonmalignant nodules.

The generic instrument was the original version of Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36), a multi-purpose health survey with 36 questions that measures HRQoL status during the previous 4 weeks. Scores range from 0 to 100, and high scores reflect better quality of life. The survey yields scores for 8 scales or dimensions of functional health and well-being: physical functioning, role-physical, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role emotional and mental health. The questionnaire allows for a psychometrically based *physical-component summary* that measures the absence of physical limitations, disability or decrease in well-being and energy level and a *mental-component summary* that measures the absence of psychological distress and limitations in usual social/role activities because of emotional problems. This instrument has been useful in surveys of general and specific populations, comparing the relative burden of diseases and differentiating the health benefits produced by a wide range of treatments [24, 25].

#### Other measures

Other information collected were sociodemographic characteristics (age, sex, smoking history), nodule characteristics (spiculation, calcification and mediastinal node involvement), examinations and treatments prescribed during 6-month follow-up.

#### Statistical analysis

All variables were described for the entire sample and separately for patients with malignant and nonmalignant nodules in terms of percentages, means and standard deviations (SDs). Chi-square or Fisher exact tests and Mann–Whitney or Student *t*-tests were used to compare qualitative and quantitative variables, respectively.

Scores for the SF-36 were first compared between patients with malignant versus nonmalignant nodules and then between all SPN patients and the sample from the French general population {with similar age range (27–90 years)} by Student *t*-test. Each dimension of the SF-36 was then treated as the dependent variable in a multivariate linear regression model. We tested whether the HRQoL of patients with SPN differed from that in the general population sample. We adjusted the model on age, sex and smoking history and calculated the mean scores by Bonferroni correction. We tested first-order interaction of the group variable (patients with malignant or nonmalignant nodules or the general population) by age, sex and smoking history on SF-36 dimension scores.

We considered that a mean difference of at least 5 points of SF-36 scores as clinically meaningful [26].

A  $P < 0.05$  was considered statistically significant. Data were recorded in a Microsoft Access database, and statistical tests involved use of SAS v9.1 (SAS Inst., Cary, NC).

## Results

#### Patient characteristics

Of 171 patients (47.6%) participating in the study, 39 (22.8%) received a diagnosis of a malignant nodule at the end of the diagnostic procedure. Compared to patients who did not participate ( $n = 188$ ), there was no difference in mean age ( $62.4 \pm 13.1$  vs.  $64.3 \pm 15.4$  years;  $P = 0.2$ ). Participating patients were more frequently men (73.1 vs. 64.4%;  $P = 0.06$ ) and smokers (66.1 vs. 46.3%;  $P < 0.01$ ) and more often consulted physician-specialists (88.3 vs. 80.8%;  $P = 0.05$ ); the frequency of diagnosis of malignant nodules did not differ between groups (Table 1).

Patients with malignant and nonmalignant SPNs did not differ in mean age ( $63.9 \pm 9.8$  vs.  $62.7 \pm 13.6$ ;  $P = 0.8$ ). Patients with malignant SPNs were more likely to be

**Table 1** Description of patients with solitary pulmonary nodules (SPNs), nodule and diagnosis process by patients who did and did not participate in the study 6 months after their diagnosis

Variables	Participants ( <i>n</i> = 171)			Not willing to participate ( <i>n</i> = 188)			<i>P</i>
	Mean ± SD	<i>n</i>	%	Mean ± SD	<i>n</i>	%	
<i>Patients' characteristics</i>							
Age	62.4 ± 13.1			64.3 ± 15.4			0.2
No of diagnostic tests	3.6 ± 3.7			3.4 ± 3.1			0.8
<i>Sex</i>							
Male		126	73.7		121	64.4	0.06
Female		45	26.3		67	35.6	
<i>Smoking history</i>							
Smokers/ex-smokers		113	66.1		87	46.3	<0.001
Nonsmokers		58	33.9		99	52.6	
Missing					2	1.1	
<i>Referral</i>							
Generalist		20	11.7		36	19.2	0.05
Specialist		151	88.3		152	80.8	
<i>Cancer diagnosis at the end of the diagnostic process</i>							
No		130	76.1		157	83.5	0.08
Yes		41	23.9		31	16.5	
<i>Period</i>							
Before PET installation		60	35.1		54	28.7	0.2
After PET installation		111	64.9		134	71.3	
<i>Nodule characteristics</i>							
<i>Calcified</i>							
No		139	81.3		161	85.6	0.3
Yes		32	18.7		27	14.4	
<i>Spiculated</i>							
No		131	76.6		149	79.3	0.5
Yes		40	23.4		39	20.7	
<i>Mediastinal involvement</i>							
No		114	66.7		144	76.6	0.04
Yes		57	33.3		44	23.4	

Student *t*-test or wilcoxon for quantitative variables

Chi-square test for qualitative variables

*PET* positron emission tomography

smokers (84.6%;  $P = 0.005$ ), had noncalcified SPNs (94.9%;  $P = 0.01$ ) and spiculated SPNs (41.1%;  $P = 0.003$ ) than those with nonmalignant SPNs (61.4, 77.3, 18.2%, respectively). Before receiving a diagnosis, patients with malignant SPNs underwent more diagnostic tests than did those with nonmalignant SPNs (mean  $5.7 \pm 4.4$  vs.  $2.7 \pm 1.9$ ;  $P < 0.01$ ) (Table 2). More than 90% of patients underwent CT scan of the thorax, and about 40% had also bronchial fibroscopy [21].

#### HRQoL measured by the SF-36

Patients with malignant SPNs had significantly lower HRQoL scores, by 5–14 points, than those with nonmalignant SPNs for 3 of 8 SF-36 dimensions—physical role ( $P = 0.04$ ), emotional role ( $P = 0.02$ ) and vitality ( $P = 0.04$ )—and lower mean scores for mental health ( $P = 0.06$ ) and social functioning ( $P = 0.05$ ) (Table 3).

For patients with SPNs, the highest mean HRQoL score was for the social functioning dimension ( $64 \pm 27.1$ ) and the lowest was for vitality ( $41.9 \pm 20.5$ ). Compared to the sample of the French general population, patients with SPNs had a significantly lower HRQoL (−11 to −30 points) in all dimensions ( $P < 0.001$ ) on univariate analysis. Patients with nonmalignant SPNs had lower HRQoL scores (−9 to −26 points;  $P < 0.001$ ) than those for the general population (Table 3).

On Bonferroni correction, the sample of the French general population showed significantly higher mean scores for all HRQoL dimensions than did patients with malignant SPNs (+6 to +29 points) and nonmalignant SPNs (+11 to +44 points). Meanwhile, patients with malignant SPNs had significantly lower scores for physical and emotional-role dimensions (−14 and −18 points, respectively) than those with nonmalignant SPNs (Fig. 2).

**Table 2** Characteristics of patients with SPNs, nodule and diagnosis process by diagnosis at 6 months after diagnosis

Characteristics	Diagnosis of SPN				
	Malignant ( <i>n</i> = 39)		Nonmalignant ( <i>n</i> = 132)		<i>P</i>
	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	
<i>Patients' characteristics</i>					
Age, mean ± SD	63.9 ± 9.8		62.7 ± 13.6		0.8
Sex					
Male	32	82	94	71.2	0.2
Female	7	18	38	28.8	
Smoking history					
Smokers/ex-smokers	33	84.6	81	61.4	0.005
Nonsmokers	6	15.4	51	38.6	
Education level					
Primary	17	43.6	41	31.1	0.3
Secondary	16	41.0	65	49.2	
Postsecondary	0	0	7	5.3	
Missing	6	15.4	19	14.4	
Occupation					
Skilled agricultural workers	2	5.1	6	4.6	0.7
Crafts and related trades workers	2	5.1	11	8.3	
Senior officials and managers	1	2.6	9	6.8	
Technicians and associate professionals	4	10.3	16	12.1	
Clerks	6	15.4	28	21.2	
Elementary occupations	13	33.3	40	30.3	
Missing	11	28.2	22	16.7	
<i>Diagnosis process</i>					
Number of diagnosis tests	5.7 ± 4.4		2.7 ± 1.9		<0.001
Referral					
Generalist	3	7.7	17	12.9	0.4
Specialist	36	92.3	115	87.1	
Period					
Before PET installation	13	33.3	47	35.6	0.8
After PET installation	26	66.7	85	64.4	
Type of treatment					
Radiotherapy/chemotherapy	5	12.8	0	0	<0.001
Surgery	14	35.9	2	1.6	
Surgery + radiotherapy/chemotherapy	11	28.2	0	0	
No treatment	9	23.1	125	98.4	
<i>Nodule characteristics</i>					
Calcified					
No	37	94.9	102	77.3	0.01
Yes	2	5.1	30	22.7	
Spiculated					
No	23	58.9	108	81.8	0.003
Yes	16	41.1	24	18.2	
Mediastinal involvement					
No	21	53.9	93	70.5	0.05
Yes	18	46.1	39	29.5	

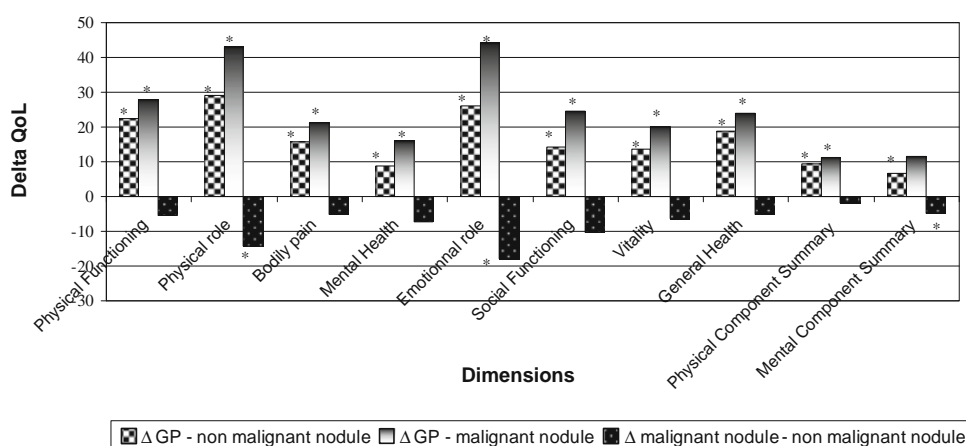
Mann–Whitney test for quantitative variables; Chi-square test for qualitative variables, except for education level and occupation (Fisher exact test)

*PET* positron emission tomography

**Table 3** Comparison of health-related quality of life on the SF-36 by SPN diagnosis and for patients with SPNs and a sample of the French general population

SF-36 dimensions	SPN diagnosis			Patients with SPNs (n = 171)	General population (n = 17,550)	P*
	Malignant (n = 39)	Nonmalignant (n = 132)	P*			
Physical functioning	56 ± 28.9	61.5 ± 30.8	0.3	60.2 ± 30.4	83.9 ± 22.8	<0.001
Physical role	37.8 ± 44	51.9 ± 42.3	0.04	48.7 ± 42.9	80.9 ± 33.2	<0.001
Bodily pain	50.6 ± 26.7	55.8 ± 25.9	0.2	54.6 ± 26.1	71.6 ± 24.9	<0.001
Mental health	50.4 ± 20.4	57.6 ± 20.7	0.06	55.9 ± 20.8	66.4 ± 17.8	<0.001
Emotional role	37.6 ± 43.4	55.6 ± 44.1	0.02	51.5 ± 44.5	81.8 ± 33.3	<0.001
Social functioning	56.1 ± 28.5	66.4 ± 26.4	0.05	64.0 ± 27.1	80.6 ± 21.4	<0.001
Vitality	37.1 ± 20.4	43.4 ± 20.5	0.04	41.9 ± 20.6	57 ± 18.1	<0.001
General health	42.6 ± 21.7	47.8 ± 20.8	0.2	46.6 ± 21.1	66.6 ± 18.9	<0.001
PCS	38.5 ± 11.2	40.4 ± 10.8	0.5	39.9 ± 10.9	49.7 ± 10.1	<0.001
MCS	37.3 ± 11.7	42.3 ± 11.2	0.2	41.2 ± 11.5	48.9 ± 9.9	<0.001

Data are mean ± SD;  
 PCS = SF-36 physical component subscale;  
 MCS = SF-36 mental component subscale  
 \* P = Student t-test



**Fig. 2** Mean HRQoL scores differences between groups for dimensions of the SF-36. Note: \* P < 0.05 (Bonferroni correction), Delta QoL the difference of mean scores between groups, GP general population

**Factors related to HRQoL**

On multivariate regression analysis, after adjusting for age, sex and smoking history, having an SPN was associated with low mean scores in all HRQoL dimensions (P < 0.001). Male sex was associated with high mean scores for all dimensions (P < 0.001), and older age and smoking history (smoker/ex-smoker) were related to low mean scores for all dimensions (P ≤ 0.001) (Table 4a, b). The results did not differ by group.

**Discussion**

This study quantifies how patients with SPNs perceive their HRQoL by use of the SF-36 and compares HRQoL with that of a sample of the French general population. All patients with SPNs felt tired and worn out (low scores for vitality), but regardless of their fatigue, patients could perform normal social activities without interference from

physical or emotional problems (high score on social functioning). In addition, patients with malignant nodules had a lower HRQoL than did those with nonmalignant nodules, and patients with nonmalignant nodules had lower HRQoL scores than did people in the French population. Overall, having an SPN, regardless of its malignant nature, and older age were related to low HRQoL in all of SF-36 dimensions. As in many studies about quality of life, there was little variance explained in the model. It means that these characteristics alone could not explain the QoL of patients with SPN. Perhaps there were other variables that were not collected that influence these patients QoL. Therefore, further studies may be warranted in order to identify those factors.

A study in Italy found that the mean scores of physical and emotional role, bodily pain and physical composite scale (on SF-36) of patients with lung cancer, measured at 1 month after surgery were decreased from baseline. Then at 3 months, the scores increased to reach almost the baseline scores (P < 0.001 to P = 0.03) [27]. It means that



**Table 4** Factors contributing to mean scores for health-related quality of life dimensions of the SF-36 for patients with SPN at 6 months after diagnosis

Factors	Physical functioning		Physical role		Bodily pain		Mental health		Emotional role	
	$\beta$ [SE]	<i>P</i>	$\beta$ [SE]	<i>P</i>	$\beta$ [SE]	<i>P</i>	$\beta$ [SE]	<i>P</i>	$\beta$ [SE]	<i>P</i>
<b>A</b>										
Intercept	113.7 ± 0.6	<0.001	107.3 ± 0.9	<0.001	91.9 ± 0.7	<0.001	66.4 ± 0.5	<0.001	97.7 ± 0.9	<0.001
Diagnosis of cancer <sup>a</sup>										
Malignant SPN	-19.3 ± 3.3	<0.001	-34.8 ± 5.2	<0.001	-15.1 ± 3.8	<0.001	-16.1 ± 2.8	<0.001	-38.9 ± 5.3	<0.001
Nonmalignant SPN <sup>a</sup>	-14.5 ± 1.8	<0.001	-21.5 ± 2.8	<0.001	-10.4 ± 2.1	<0.001	-8.8 ± 1.5	<0.001	-21.6 ± 2.9	<0.001
Older age	-0.7 ± 0.01	<0.001	-0.6 ± 0.02	<0.001	-0.5 ± 0.01	<0.001	-0.08 ± 0.01	<0.001	-0.4 ± 0.02	<0.001
Men	4.5 ± 0.3	<0.001	3.8 ± 0.5	<0.001	5.5 ± 0.4	<0.001	5.9 ± 0.3	<0.001	5.7 ± 0.5	<0.001
Smoker/ex-smoker	-1.1 ± 0.3	0.001	-2.1 ± 0.5	<0.001	-1.8 ± 0.4	<0.001	-2.1 ± 0.3	<0.001	-2.7 ± 0.5	<0.001
<i>R</i> <sup>2</sup>	0.19		0.08		0.09		0.03		0.05	
Factors	Social functioning		Vitality		General health		PCS		MCS	
	$\beta$ [SE]	<i>P</i>	$\beta$ [SE]	<i>P</i>	$\beta$ [SE]	<i>P</i>	$\beta$ [SE]	<i>P</i>	$\beta$ [SE]	<i>P</i>
<b>B</b>										
Intercept	85.3 ± 0.6	<0.001	62.1 ± 0.5	<0.001	85.3 ± 0.5	<0.001	63.8 ± 0.3	<0.001	46.6 ± 0.3	<0.001
Diagnosis of cancer <sup>a</sup>										
Malignant SPN	-22.7 ± 3.4	<0.001	-18.6 ± 2.9	<0.001	-17.8 ± 2.9	<0.001	-6.9 ± 1.5	<0.001	-12.1 ± 1.6	<0.001
Nonmalignant SPN	-12.6 ± 1.9	<0.001	-12.3 ± 1.6	<0.001	-13.4 ± 1.6	<0.001	-5.4 ± 0.8	<0.001	-7.1 ± 0.9	<0.001
Older age	-0.2 ± 0.01	<0.001	-0.2 ± 0.01	<0.001	-0.4 ± 0.01	<0.001	-0.3 ± 0.01	<0.001	0.01 ± 0.01	0.2
Men	4.9 ± 0.3	<0.001	4.9 ± 0.3	<0.001	1.9 ± 0.3	<0.001	1.1 ± 0.1	<0.001	2.7 ± 0.2	<0.001
Smoker/ex-smoker	-2.4 ± 0.3	<0.001	-1.5 ± 0.3	<0.001	-1.8 ± 0.3	<0.001	-0.4 ± 0.1	<0.001	-1.2 ± 0.2	<0.001
<i>R</i> <sup>2</sup>	0.03		0.04		0.11		0.20		0.03	

<sup>a</sup> Compared to the French general population (*n* = 17,550)

QoL measured at 3 months after a surgery may be less affected than if measured at 1 month. In the United States, Handy Jr et al. showed that at 6 months after surgery, patients with lung cancer had significantly lesser mean scores of SF-36 in physical-, role-, social-functioning and bodily pain (*P* = 0.002 to *P* < 0.001) compared to the general population [28]. In our study, where the QoL was measured at 6 months after the end of the diagnostic process, first, we observed differences in mean scores of patients with malignant SPN versus those with nonmalignant SPNs, especially on physical role, emotional role and vitality (*P* = 0.04 to 0.02). These differences are certainly due to something that differentiates those 2 groups of patients. Table 2 showed that patients with malignant SPN were more likely to be smokers; underwent more diagnostics tests and received some treatments. Therefore, we think that these characteristics and also the nodule's related condition were related to patients' QoL. Second, the QoL of patients with nonmalignant SPN, where no treatment was administered, was also significantly different from that of the general population. Third, patients in both groups had lower mean scores than the general population in all of SF-36 dimensions.

Some limitations should be considered in applying the results of our study to other populations.

First, perhaps it is true that these patients had already a worse QoL in the first place compared to the general population, independently of their diagnoses and therapeutic procedures. Unfortunately, the design of our study could not confirm this hypothesis. Second, smoking history may relate to certain disease such as emphysema and thus may influence patients' quality of life. As showed by Alonso et al., patients with chronic lung disease (including emphysema) had lesser mean scores (from -2 to -13 points) than those without this disease in all of SF-36 dimensions [29]. In this study, participating patients were more likely to be smokers/ex-smokers and, thus, might have other comorbidities, such as emphysema. For this reason, perhaps they had worse quality of life than those who did not participate. On the other hand, mediastinal involvement normally indicates the stage N of lung cancer [30–32]. As showed on Table 1, nonparticipating patients were more likely to have a mediastinal involvement and, thus, might have a worse quality of life than those who did participate. It means that with a difference of -8 to -32 points between participating patients with the general



population, it seemed that an SPN condition played a role in the alteration of QoL of these patients. Third, some patients may have been too ill to respond or simply were not willing to participate to this study. Fourth, we did not include data for some patients who responded after the 6 months of follow-up. Therefore, the result of the present study may still over-estimate the quality of life of patients with SPN.

Patients' quality of life is important, whatever the condition is, because the concept can also reflect the relation among health practitioners, patients and the condition management process. However, little literature exists on the quality of life of patients with SPN. We found that the mean scores for patients with SPNs were significantly lower (by 11–30 points) in all dimensions of the SF-36 than those for a sample of the French general population (Table 4). The interpretation of these findings may still be problematic clinically [33] and depends on the perspective from which the change is viewed. From the patient perspective, a 5-point decline in QoL may represent enough an impact on an individual that it prompts the patient to seek medical treatment or alternative therapies designed to improve QoL [26]. In our study, for example, the largest differences in mean scores between the general population and our patients were observed in physical- and emotional-role functioning, as well as physical functioning (24, 30 and 32 points, respectively). It showed that patients with an SPN had difficulties in performing daily activities, personally or professionally, due to their physical health and emotional problems. Therefore, they might need medical or alternative interventions to overcome their problems as well as to increase their QoL. In other words, a meaningful change in HRQoL may be one that results in a meaningful reduction of symptoms or improvement in function [34].

This study reflected the extent to which the quality of life of patients with SPN at 6 months after the diagnosis process differed from that of the general population. Therefore, although people may not consider pulmonary nodules as obstacles to life, patients with such a nodule had lower quality of life than the general population. Our study contributes to understanding the QoL of patients with a diagnosed SPN and reveals possible targets for helping such patients to improve their quality of life. Clinicians may need to follow up their patients, provide counselling services and pay more attention to patients with a high probability of having malignant nodules.

As known, the recommended follow-up for patients with indeterminate nodules is a “wait-and-watch” strategy, with CT performed every 3 months for 2 years [1, 2, 35–37]. Future work could investigate the quality of life of patients with indeterminate SPN or nonmalignant nodules during a 2-year follow-up process to evaluate the evolution of patient's quality of life over time. As well, a qualitative

approach could add information that cannot be assessed quantitatively. This approach may be useful for health practitioners to help patients with SPN cope with their disease and improve their HRQoL.

**Acknowledgments** We thank Philippe Bataillard, Stephanie Briaud, Nadine Hartmann-Juge, Eric Marquis and Dr. Evelyne Keime for data collection, verification and the whole study organisation; Sylvie Ronchetti for secretarial work; and Nicole Koebel and Phillipe Melchior for data entry. This study was supported by the Ministry of Health, the Urban Community of Nancy, and the Region of Lorraine. Irawati Lemonnier received a doctoral scholarship from the Fondation de France.

## References

1. Beigelman-Aubry, C., Hill, C., & Grenier, P. A. (2007). Management of an incidentally discovered pulmonary nodule. *European Radiology*, *17*, 449–466.
2. Ost, D., & Fein, A. (2004). Management strategies for the solitary pulmonary nodule. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, *10*(4), 272–278.
3. Lillington, G. A. (1991). Management of solitary pulmonary nodules. *Disease-a-Month*, *37*(5), 271–318.
4. Greenlee, R. T., Hill-Harmon, M. B., Murray, T., & Thun, M. (2001). Cancer statistics, 2001. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *51*(1), 15–36.
5. Jemal, A., Thomas, A., Murray, T., & Thun, M. (2002). Cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *52*(1), 23–47.
6. Swanson, S. J., Jaklitsch, M. T., Mentzer, S. J., Bueno, R., Lukanich, J. M., & Sugarbaker, D. J. (1999). Management of the solitary pulmonary nodule: Role of thoracoscopy in diagnosis and therapy. *Chest*, *116*(6 Suppl), 523S–524S.
7. Alzahouri, K., Velten, M., Arveux, P., Woronoff-Lemsi, M. C., Jolly, D., & Guillemin, F. (2008). Management of SPN in France. Pathways for definitive diagnosis of solitary pulmonary nodule: A multicentre study in 18 French districts. *BMC Cancer*, *8*, 93.
8. Lillington, G. A. (1997). Management of solitary pulmonary nodules. How to decide when resection is required. *Postgraduate Medicine*, *101*(3), 145–150.
9. Trunk, G., Gracey, D. R., & Byrd, R. B. (1974). The management and evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Chest*, *66*(3), 236–239.
10. Beijer, S., Kempen, G. I., Pijls-Johannesma, M. C., de Graeff, A., & Dagnelie, P. C. (2008). Determinants of overall quality of life in preterminal cancer patients. *International Journal of Cancer*, *123*(1), 232–235.
11. Lheureux, M., Raherison, C., Vernejoux, J. M., Nguyen, L., Nocent, C., Tunon De Lara, M., et al. (2004). Quality of life in lung cancer: Does disclosure of the diagnosis have an impact? *Lung Cancer*, *43*, 175–182.
12. Montazeri, A., Gillis, C. R., & McEwen, J. (1998). Quality of life in patients with lung cancer: A review of literature from 1970 to 1995. *Chest*, *113*(2), 467–481.
13. Montazeri, A., Milroy, R., Hole, D., McEwen, J., & Gillis, C. R. (2003). How quality of life data contribute to our understanding of cancer patients' experiences? A study of patients with lung cancer. *Quality of Life Research*, *12*(2), 157–166.
14. Efficace, F., Bottomley, A., Smit, E. F., Lianes, P., Legrand, C., Debryne, C., et al. (2006). Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of

- prognostic factors of EORTC study 08975. *Annals of Oncology*, 17(11), 1698–1704.
15. Langendijk, H., Aaronson, N. K., de Jong, J. M., ten Velde, G. P., Muller, M. J., & Wouters, M. (2000). The prognostic impact of quality of life assessed with the EORTC QLQ-C30 in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radiotherapy. *Radiotherapy & Oncology*, 55(1), 19–25.
  16. Montazeri, A., Milroy, R., Hole, D., McEwen, J., & Gillis, C. R. (2001). Quality of life in lung cancer patients: As an important prognostic factor. *Lung Cancer*, 31(2–3), 233–240.
  17. Testa, M. A., & Simonson, D. C. (1996). Assessment of quality-of-life outcomes. *The New England Journal of Medicine*, 334(13), 835–840.
  18. van Gerth, R. W. (2005). Assessment of quality of life: Advantages and pitfalls. *Journal of Clinical and Experimental All Review*, 5, 32–35.
  19. The WHOQOL Group. (1993). Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of Life Research*, 2(2), 153–159.
  20. Brédart, A., & Dolbeault, S. (2005). Quality of life assessment in oncology: I. Definitions and objectives. *Review of Francophone Psycho-Oncologie*, 1, 7–11.
  21. Lemonnier, I., Baumann, C., Jay, N., Alzahouri, K., Arveux, P., Jolly, D., et al. (2009). Does the availability of positron emission tomography modify diagnostic strategies for solitary pulmonary nodules? An observational study in France. *BMC Cancer*, 9, 139.
  22. L'INSEE. (2007). *La France en faits et chiffres: Estimations de population au 1er janvier*. L'INSEE.
  23. INSEE. (2008). L'Enquete de Santé 2002–2003. INSEE.
  24. Brazier, J. E., Harper, R., Jones, N. M., O'Cathain, A., Thomas, K. J., Usherwood, T., et al. (1992). Validating the SF-36 health survey questionnaire: New outcome measure for primary care. *British Medical Journal*, 305(6846), 160–164.
  25. Ware, J. J., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*, 30, 473–783.
  26. Frost, M. H., Bonomi, A. E., Ferrans, C. E., Wong, G. Y., & Hays, R. D. (2002). Patient, clinician, and population perspectives on determining the clinical significance of quality-of-life scores. *Mayo Clinic Proceedings*, 77(5), 488–494.
  27. Brunelli, A., Socci, L., Refai, M., Salati, M., Xiume, F., & Sabbatini, A. (2007). Quality of life before and after major lung resection for lung cancer: A prospective follow-up analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*, 84(2), 410–416.
  28. Handy, J. R., Jr., Asaph, J. W., Skokan, L., Reed, C. E., Koh, S., Brooks, G., et al. (2002). What happens to patients undergoing lung cancer surgery? Outcomes and quality of life before and after surgery. *Chest*, 122(1), 21–30.
  29. Alonso, J., Ferrer, M., Gandek, B., Ware, J. E., Jr., Aaronson, N. K., Mosconi, P., et al. (2004). Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: Results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Quality of Life Research*, 13(2), 283–298.
  30. Lababede, O., Meziane, M. A., & Rice, T. W. (1999). TNM staging of lung cancer: A quick reference chart. *Chest*, 115(1), 233–235.
  31. Perrotin, C., Lemeunier, P., Grahek, D., Molina, T., Petino, A., Alifano, M., et al. (2005). Results of FDG-PET scanning in the pre-operative staging of broncho-pulmonary tumors. *Revue des Maladies Respiratoires*, 22(4), 579–585.
  32. Schiller, J. H. (2001). Current standards of care in small-cell and non-small-cell lung cancer. *Oncology*, 61(Suppl 1), 3–13.
  33. King, M. T. (1996). The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Quality of Life Research*, 5(6), 555–567.
  34. Crosby, R. D., Kolotkin, R. L., & Williams, G. R. (2003). Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56(5), 395–407.
  35. Cooper, J. D. (2002). Management of the solitary pulmonary nodule: Directed resection. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 14(3), 286–291.
  36. Lejeune, C., Al Zahouri, K., Woronoff-Lemsi, M. C., Arveux, P., Bernard, A., Binquet, C., et al. (2005). Use of a decision analysis model to assess the medicoeconomic implications of FDG PET imaging in diagnosing a solitary pulmonary nodule. *The European Journal of Health Economics*, 6(3), 203–214.
  37. Tan, B. B., Flaherty, K. R., Kazerooni, E. A., & Iannettoni, M. D. (2003). The solitary pulmonary nodule. *Chest*, 123(1 Suppl), 89S–96S.

## THEME 2

### CANCER DU POUMON NON A PETITES CELLULES (CPNPC)

#### 2.1. Rôle pronostique de la qualité de vie sur la survie des patients

##### Synopsis

Le cancer du poumon est la première cause de décès des cancers dans le monde. Parmi eux, 80 % sont des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC). Malgré l'évolution des technologies diagnostiques et thérapeutiques, la survie des patients n'a que peu évolué ces dernières années. Améliorer la qualité de vie apparaît donc comme un objectif d'autant plus pertinent que des études ont montré dans certaines localisations qu'elle était liée à une meilleure survie.

Une étude prospective a été mise en place pour mesurer la qualité de vie des patients atteints d'un CPNPC et d'explorer son rôle pronostique sur la survie. Cinquante médecins de 18 établissements ont été sollicités pour déclarer tous les cas de patients répondant aux critères suivants : étant capable de lire, comprendre et écrire en français. Deux auto - questionnaires de QV ont été distribués 3 mois après la fin du bilan diagnostique, le SF-36 et l'EORTC QLQ C-30. Un score élevé indique une meilleure qualité de vie à l'exception des scores « symptômes » du QLQ C-30 dont le sens de l'interprétation est inversé : un score élevé reflète un symptôme plus grave. Un modèle de régression de Cox bi et multivarié a été appliqué après avoir vérifié la proportionnalité des risques (méthode des résidus de Schoenfeld et un test de proportionnalité) pour tester l'effet des scores de QV sur la survie.

Au terme de suivi, 254 patients ayant répondu à un questionnaire de QV ne présentaient aucune différence avec les non répondants. Globalement, une meilleure QV dans les dimensions « Fonctionnement physique » (HR=0,78 [0,68 ; 0,90]) du SF-36, et « Limitations dues à l'état physique » (HR=0,53 [0,59 ; 0,89]) du QLQ-C30 étaient associées à une meilleure survie. La dimension « Symptômes – constipation » du QLQ-C30 (HR=1,18 [1,00 ; 1,38]) était associé à une mauvaise survie indépendamment des facteurs d'ajustement connu comme : le sexe féminin qui est lié à une meilleure survie (HR=0,55 ; IC=0,33 – 0,94 ; p=0,04) et le stade III et IV du CPNPC qui est associé à une mauvaise probabilité de survie (HR=1,72 ; IC=1,16 – 2,57 ; p=0,007).

Certaines dimensions de QV permettent de prédire la survie dans le CPNPC. Elles constituent une source d'informations facilement accessible et utile pour mieux cibler et orienter la prise en charge des patients.

**Le résultat de ce travail a été préparé sous forme d'un article pour soumission :**

Irawati Lemonnier, Francis Guillemain, Patrick Arveux, Michel Velten, Marie-Christine Woronoff-Lemsi, Damien Jolly, Cédric Baumann.

**The prognostic role of quality of life on overall survival of patients with non-small cell lung cancer.**

Manuscrit en relecture.

# The prognostic role of quality of life on overall survival of patients with non-small cell lung cancer

## Authors:

Irawati Lemonnier.<sup>1,2,3</sup>, Francis Guillemin<sup>1,2,3</sup>, Patrick Arveux<sup>4,5</sup>, Michel Velten<sup>6</sup>, Marie-Christine Woronoff-Lemsi<sup>7,8</sup>, Damien Jolly<sup>9,10</sup>, Cédric Baumann<sup>1,2,3</sup>.

## Affiliations :

<sup>1</sup>INSERM, CIC-EC CIE6, Nancy, France.

<sup>2</sup>CHU Nancy, Clinical Epidemiology and Evaluation, Nancy, France.

<sup>3</sup>Nancy-University, University Paul Verlaine Metz, University Paris Descartes, EA 4360 Apemac, Nancy, France.

<sup>4</sup>Georges-François Leclerc Center, Medical Information Department, Dijon, France.

<sup>5</sup>Bourgogne University, EA 4184, Dijon, France.

<sup>6</sup>Strasbourg University and Centre Paul Strauss, Department of Epidemiology and Public Health, Strasbourg, France.

<sup>7</sup>University Hospital, Director of Clinical Research and Innovation Delegation, Besançon, France;

<sup>8</sup>University Hospital, Pharmacy Service, Medico-economic Evaluation Unit, Besançon, France.

<sup>9</sup>CHU Reims, Maison Blanche Hospital, Clinical research and methodological Unit, F-51095, France.

<sup>10</sup>Champagne-Ardenne Reims University, Faculty of Medicine, IFR 53, EA 3797, Reims, F-51095, France.

## Abstract

**Background:** In spite of new technologies or drug treatments, lung cancer remains the greatest contributor to cancer death in the world. Patients' quality of life (QoL) improvement is known to be an important objective when we evaluate new diagnostic or therapeutic strategies. As studies showed that a better QoL would predict a better survival in patients with lung cancer.

**Objective:** To study the prognostic role of the quality of life, measured at 3 months after the diagnostic process, to the survival of patients with non small cells lung cancer (NSCLC)

**Methods:** A prospective multi-centers (18 hospitals or clinics, public or private, in the North-Eastern region of France) was conducted between 2002 and 2005. The SF-36 and the EORTC QLQ C-30 were mailed at 3 months after the end of the diagnosis process. Higher scores for functioning dimensions indicate better quality of life on both questionnaires, while lower scores on symptoms dimensions on QLQ C-30 show lesser symptoms. The Cox model was employed to identify factors that predict patient's survival.

**Results:** There were 244 patients who responded to the SF-36 and 254 to QLQ-C30. No differences were observed, neither in socio-demographic nor clinical characteristics, between patients who completed the questionnaires and those who did not. In multivariate analysis, having better physical functioning scores (SF-36) decreased the hazards of death by 22% (HR=0.78; IC=0.68-0.90; p<0.001) and having better role functioning scores decreased the hazards of death by 27% (HR=0.73; IC=0.59-0.89; p=0.003). While being a woman was associated to a better survival (HR=0.55 ; CI=0,33 – 0,94 ; p=0,04), the stage III and IV of the NSCLC was related to a lower one (HR=1,72 ; CI=1,16 – 2,57 ; p=0,007).

**Conclusion:** This study showed that patient's HRQoL can be an important source of information before the objective symptoms become visible. Patients who perceived having limited activities due to physical problems had an increased risk of death and may need more attentions on their disease management in order to improve their survival chance.

## **Introduction**

Even though cancer incidence is projected to decline over the years from 2002 to 2020 [174], with an estimated 950,000 new lung cancer cases per year among males and 380,000 cases per year among females, lung cancer is still the most common cancer and the leading cause of cancer-related mortality. Lung cancer accounts for 1,180,000 cancer deaths per year [175]. In France, with 26,624 cancer deaths in 2005, lung cancer was the greatest contributor. In men, the incidence and mortality rates have decreased by 0.5% and 1.7% respectively, whereas the rates have increased in women [176]. Non-small-cell lung cancer (NSCLC) accounted for 80% of these new cases [177,178]

The 5-year overall survival rates of lung cancer at all stages are 12 % for men and 16 % for women, in France [177,179] and about 15 % in the US [180,181]. The survival time of all stages of NSCLC (I, II, III-IV) is quite low with a median of 43.3 months [178]. For patients with stage III and IV cancer, the median is 32.5 months for patients with long-term survival (>24 months) and 5.8 months for patients with short-term survival (<24 months) [182]. Therefore, the identification of prognostic factors in patients with NSCLC is important to aid in treatment and provide insights into the disease process and the therapeutic response. Such factors are also critical in the interpretation of data from the literature [19,148]. The objective of therapy is to improve patient survival, but when this is no longer possible, the aim is to improve quality of life [183].

Patient-reported outcomes (PROs), including health-related quality of life (HRQoL), symptoms, and functional status, are well established and useful in oncology. They can be used to describe the clinical course of cancer, aid in selecting optimal treatment, or allow comparisons of cancer patient populations with those having other diseases and with the general population [184-188]. In general,

HRQoL covers the subjective perceptions of the positive and negative aspects of cancer patient symptoms, including physical, emotional, social and cognitive functions, and importantly, disease symptoms and side effects of treatments [189]. Clinicians are increasingly considering the importance of HRQoL as critical to cancer patient care [190,191]. Different instruments have been developed and validated [141,142], and recently, researchers began to study the relation between the quality of life and patient survival. Often, patient HRQoL is measured at baseline (before any treatment), and studies have shown different results. For example, using the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30), Langendijk et al. found that global QoL was a strong prognostic factor for survival in patients with NSCLC and lymph node abnormalities [19]. Using the same instrument, Efficace et al. found that patient self-reported pain and dysphagia independently predicted overall survival in advanced NSCLC [18]. Fielding et al. used the FACT-G to measure the HRQoL of patients with liver and lung cancer in China and found that only the physical well-being subscale predicted lung cancer survival [149]. However, Hernsdon et al. showed that after adjustment for clinical factors, the pain perceived by patients predicted survival, whereas the overall HRQoL of the QLQ-C30 did not. These contradictory results indicate that more research is needed to better understand the role of patient quality of life on survival.

We aimed to evaluate the prognostic role of HRQoL of patients with NSCLC measured by the Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36) and EORTC QLQ-C30 at 3 months after the end of the diagnostic process in overall survival.

## **Methods**

### *Design*

We conducted a prospective multi-center study before and after positron emission tomography (PET) implantation. The study was approved by the Institutional Review Board (Commission



National d'Informatique et Liberté [CNIL]). As part of a program intended to evaluate the impact of PET implantation in the northeastern region of France (Alsace, Lorraine, Franche-Comté, Bourgogne, and Champagne-Ardenne), it involved 18 health-administrative districts covering 8,220,000 people, in 2003–2004. Fifty physicians in 18 principal hospitals, public or private, in each region participated in the present study and reported lung cancer cases in their hospital in 2002–2003 for the before-PET period and in 2004–2006 for the after-PET period.

### *Samples*

We included patients with NSCLC who were at least 18 years old; continued the pre-therapeutic process within the participating regions; began treatments less than 10 weeks before inclusion; and were able to read, understand French, and complete self-reported questionnaires.

### *Data collections*

For each reported case, a research assistant in each region verified the patient's medical record and noted the patient's sociodemographic characteristics (age, sex, smoking history, and profession); the stage of cancer; whether the patient had undergone PET as one of the pre-therapeutic examinations; examinations that patient undertook during their pre-therapeutic process, as well as all treatments until 6 months.

The information on patients' vital status at the end of follow-up was obtained by accessing the Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP), a register of death certificates with documented medical cause (CNIL authorization November 2008).

### *HRQoL assessment*

We considered that the date when the physician decided to stop the examination or to begin treatment was the end of the diagnostic process. HRQoL was assessed by a generic (SF-36) and a cancer-specific (QLQ-C30) self-administered questionnaire mailed 3 months after this date.

The SF-36, a multipurpose health survey with 36 questions, measures HRQoL status during the previous 4 weeks. Scores range from 0 to 100, and high scores reflect better quality of life. The survey yields scores for 8 scales or dimensions of functional health and well-being: physical functioning, physical role, bodily pain, general health, vitality, social functioning, emotional role and mental health. The questionnaire allows for a psychometrically based *physical component summary* that measures the absence of physical limitations, disability or decrease in well-being and energy level, and a *mental component summary* that measures the absence of psychological distress and limitations in usual social/role activities because of emotional problems. This instrument has been useful in surveys of general and specific populations comparing the relative burden of diseases and differentiating the health benefits produced by a wide range of treatments [141,192].

The cancer-specific instrument was the EORTC QLQ-C-30. The survey contains 30 questions addressing various aspects of QoL. Following EORTC guidelines, subscale scores were converted to a 0-100 scale. High scores represent a better level of functioning for the functional and global health status. In addition, high scores represent greater burden of symptoms for the symptom scales. The reliability and validity of this questionnaire have been confirmed in a number of international studies for patients with different cancers, including lung cancer [19,142].

## *Statistical Analysis*

### Descriptive Analysis

The HRQoL scores were described with means  $\pm$  standard deviation, median and quartile 1 (Q1) and Q3. To test the association between variables, the chi-square or Fisher exact test was used for qualitative variables and Student *t* test or Mann-Whitney test for quantitative variables.

### Survival analysis

The time to event as the outcome of survival was determined from the date when patients completed the HRQoL questionnaires to the date of death (due to any cause = overall survival). Patients who were alive after May 1, 2010 or were lost to follow-up were censored.

Survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method and compared by the logrank test. Univariate analyses involved the Cox proportional hazards model to identify HRQoL dimensions and patient characteristics related to survival: age (as a continuous variable), sex, stage, and treatments. The HRQoL scores were transformed into quartiles.

Van Steen K et.al [193] showed that global QoL of the QLQ-C30 was highly correlated with 7 of 11 variables and suggested performing the analysis of prognostic factors without global QoL in the model. We built several models on multivariate analysis using the Cox model.

- 1) All HRQoL dimension scores except global health, physical component summary (PCS), and mental component summary (MCS);
- 2) Global health scores only;
- 3) PCS and MCS scores only.

### *Models using QLQ C-30*

- 1) All HRQoL dimension scores except global QoL;

2) Global QoL scores only.

All models were adjusted on patient characteristics: age, sex, cancer stage, and treatments. The proportionality assumption was checked for each of the variables under study by use of scaled Schoenfeld residuals and by the proportionality test [194-196].

A  $p < 0.05$  was considered statistically significant for all analyses. Analyses involved use of SAS v9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

## **Results**

### *Patients' characteristics*

Among 429 NSCLC patients identified for the study, 67 patients died before we distributed the questionnaire at 3 months after the diagnostic process. Of 362 potential participants, 244 (67.4%) completed the SF-36 and 254 (70.2%) the QLQ C-30 (Figure 1). Patients who died before 3 months were older ( $p=0.02$ ) and more often had stage IV NSCLC ( $p=0.002$ ) than patients who were still alive and could participate in the study.

Patients who did or did not complete the SF-36 and the QLQ C-30 did not differ in sociodemographic or clinical characteristics.

### *HRQoL scores after the diagnostic process*

#### SF-36 scores

As shown in Table 1, the highest mean scores were for the 2 functioning dimensions (physical and social) and for mental health ( $50.4 \pm 27.2$ ;  $55.7 \pm 27.9$  and  $52.5 \pm 21.8$ , respectively), and the lowest mean scores were for the physical role dimension ( $17.9 \pm 32.4$ ).

### QLQ C-30 scores

For the functioning dimensions, the highest mean score was for cognitive functioning (74.5±26) and the lowest score was for social functioning (55.5±34.2). On symptom dimensions, the lowest scores were for diarrhea (10.7±23.3) and the highest were for fatigue (59.8±28.2).

### *Prognostic value of HRQL scores on patient survival*

#### Univariate analysis

Among the sociodemographic and biomedical variables, disease stage and treatments independently predicted survival (Table 2). The hazard of death decreased by 25% with stage III or IV NSCLC ( $p < 0.001$ ). With any kind of treatment (radiotherapy/chemotherapy/surgery or surgery/surgery+therapy) the hazard of death increased by 79% to 84% as compared with no additional treatment after the HRQoL measurement. Except for scores for mental health, those for all dimensions including both summaries of the SF-36 independently predicted patient survival ( $p < 0.001$  to  $p = 0.03$ ; Table 3). Table 4 shows the factors that independently predicted survival: 4 of 5 function scores of the QLQ C-30 (physical, cognitive, role, and social functioning;  $p < 0.001$  to  $p = 0.006$ ) and 5 of 8 symptom scores (fatigue, nausea/vomiting, pain, constipation and appetite loss;  $p < 0.001$  to  $p = 0.005$ ). Better scores on general health, by both the SF-36 and QLQ C-30, decreased the hazard of death from 21% to 25% ( $p < 0.001$ ).

#### Multivariate analysis

##### SF-36

1) For the model without general health scores, having better physical functioning scores (SF-36) decreased the hazard of death by 22% (hazard ratio [HR]=0.78; 95% confidence interval [95% CI]=0.68-0.90;  $p < 0.001$ ).

2) The model with the global health score alone showed that this dimension was not associated with survival.

3) The model with the PCS and MCS showed that better scores for the PCS decreased the hazard of death by 11%.

All models were adjusted by age, sex, stage of cancer and treatment. Stage III or IV NSCLC increased the hazard of death from 21% to 56% and some radiotherapy or chemotherapy or their combination after the HRQoL measure increased the hazard from 25% to 110%.

### QLQ C-30

1) Models with and without global QoL showed that having better role functioning scores decreased the hazard of death by 27% (HR=0.73; 95% CI=0.59-0.89; p=0.003). Having constipation increased the hazard by 18% (HR=1.18; 95% CI=1.005-1.38; p=0.04).

2) The model with global QoL only showed that better scores on this dimension decreased the hazard of death by 24% (HR=0.76; 95% CI=0.63-0.92; p=0.01)

In all these models, the female sex decreased the hazard of death from 40% to 45% and stage III or IV NSCLC increased the hazard from 18% to 72% (HR=1.72; IC=1.16-2.57; p=0.007).

### *Illustrations of HRQoL and the survival functions*

#### With the SF-36

Given a male patient, younger than 70 years old, with stage III or IV NSCLC, who underwent radiotherapy or chemotherapy or their combination after QoL measurement:

- the probability of survival 2 years after the diagnostic process would be 48% with physical functioning scores > Q3 as compared with 38% with physical functioning scores between the median and Q3 (Fig. 2).

### With the QLQ C-30

Given a male patient, younger than 70 years old, with stage III or IV NSCLC, who underwent radiotherapy or chemotherapy or their combination after QoL measurement:

- the probability of survival 2 years after the diagnostic process would be 38% with role functioning scores > Q3 as compared with 26% with role functioning scores between the median and Q3 (Fig. 3A).
- Even though the constipation symptom was significantly related to survival on both univariate and multivariate analyses, the symptom had little effect on survival as illustrated in Fig. 3B.

### **Discussion**

Results of the current study suggest that physical measures of QoL can be useful aids in predicting the survival of patients with NSCLC. The large patient sample (n=244 for SF-36 and n=254 for QLQ-C30) consisted of a heterogeneous population of NSCLC (stage I, II, III, IV or unspecified) from a prospective multicenter study with sufficient follow-up, which allowed for an adequately powered study. We used 2 HRQoL measures with robust psychometric properties (the SF-36 and QLQ-C30). The final Cox regression model for the SF-36 retained physical functioning and for the QLQ-C30, role functioning and constipation as prognostic factors of survival. The female sex was related to better survival, and stage III or IV NSCLC and receiving radiotherapy or chemotherapy or their combination after the QoL measurement were related to worse survival.

Research in NSCLC has provided interesting but often conflicting results. Some studies used the QLQ-C30 to assess the prognostic value of HRQoL parameters. In one study, pain was an independent prognostic factor for patients with stage III or IV NSCLC in 97.9% of 5,000 simulation multivariate analyses [18]. In another study that included patients of mixed stages (I, II,

III or IV), the global QoL (QLQ-C30) was the strongest prognostic factor for those with lymph node abnormalities [19]. Two other studies found that global QoL (QLQ-C30) predicted patient survival [197,198].

The present study has enriched findings on this subject, because we used the QLQ-C30 and identified the significant prognostic role of role functioning and constipation scores. As well, we explored the prognostic role of the SF-36 and found that physical functioning scores independently predicted survival.

Our study contains some limitations. First, we did not collect information on patient performance status. Previously, poor performance status was associated with worse survival and good performance with better survival [18,19,199]. Second, we included patients with different stages of NSCLC. To overcome these limitations, we illustrated 5 survival functions (Figs. 2 and 3A-B) based on the variables retained in the multivariate model. The hazard of death was 10% to 40% greater with the following scenarios:

- Stage III or IV disease compared with stage I or II or unspecified;
- No treatment as compared with some treatment after QoL measurement (radiotherapy or chemotherapy or their combination, or surgery alone or surgery+radiotherapy or chemotherapy);
- Not perceiving difficulties in performing daily activities (greater scores for physical functioning on the SF-36) as compared with perceiving difficulties;
- Better role functioning scores as compared with worse scores; and
- Reduced constipation symptoms as compared with increased symptoms (on QLQ C-30).

The HRQoL on this study was measured 3 months after the diagnostic process, so it represented patients' perceptions of the overall management of lung cancer, from diagnosis to therapy. However, this measurement time may introduce some biases, because we lost some patients before



the HRQoL measurement. Patients who died were older than those who survived until the HRQoL measurement and they tended to have stage III or IV NSCLC.

Studies have shown that psychopathological co-morbidity has a considerable influence on the HRQoL of patients and that certain psychological coping mechanisms seemed to relate to patient survival [200,201]. We did not observe perception of the psychological dimension of QoL (by the SF-36 and QLQ C-30) as a predictive factor of survival, but our study confirms that better physical and symptom scores indicate better survival.

The results have potential implications for both clinical and research practice. If clinicians understand the potential role of these measures in patient survival, they may look more carefully at certain physical measures in self-rated HRQoL assessment and aim to better control certain symptoms. The HRQoL assessment may also be useful to improve communication between the clinician and patient to identify the most adaptable cancer management. PROs may deteriorate before disease progression is evident by other measures. Therefore, changes in PROs may provide an early warning system that can be useful for clinical decision making.

### **Acknowledgments**

We thank Philippe Bataillard, Stephanie Briaud, Nadine Hartmann-Juge, Dr. Evelyne Keime, and Eric Marquis for data collection, verification and the study organisation; Sylvie Ronchetti for secretarial work; and Nicole Koebel and Phillipe Melchior for data entry.

This study was supported by the Ministry of Health, the Urban Community of Nancy, the Region of Lorraine and the Platform of Quality of Life of Cancéropôle Grand Est.

Irawati Lemonnier received a doctoral scholarship from the Fondation de France.

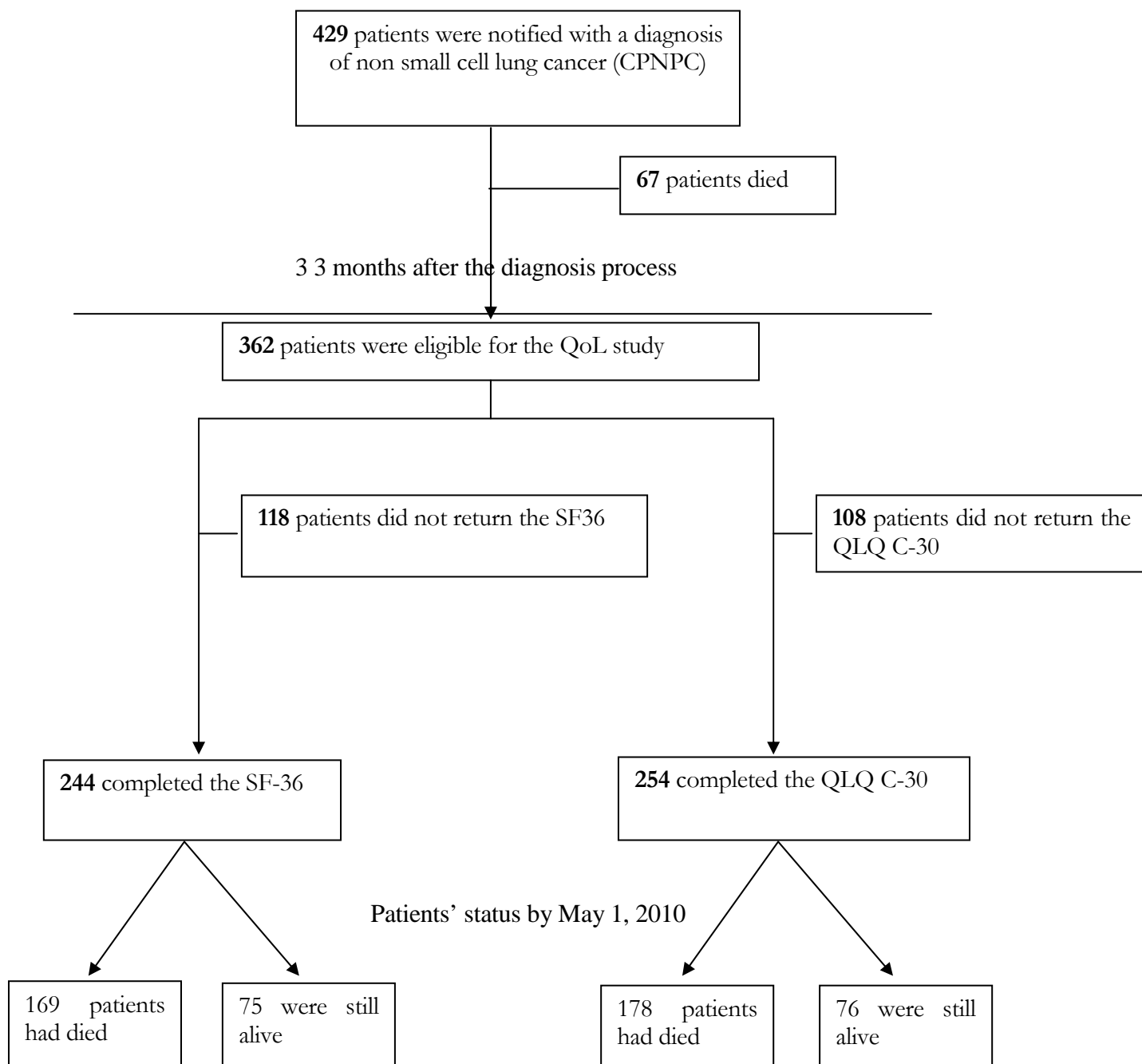
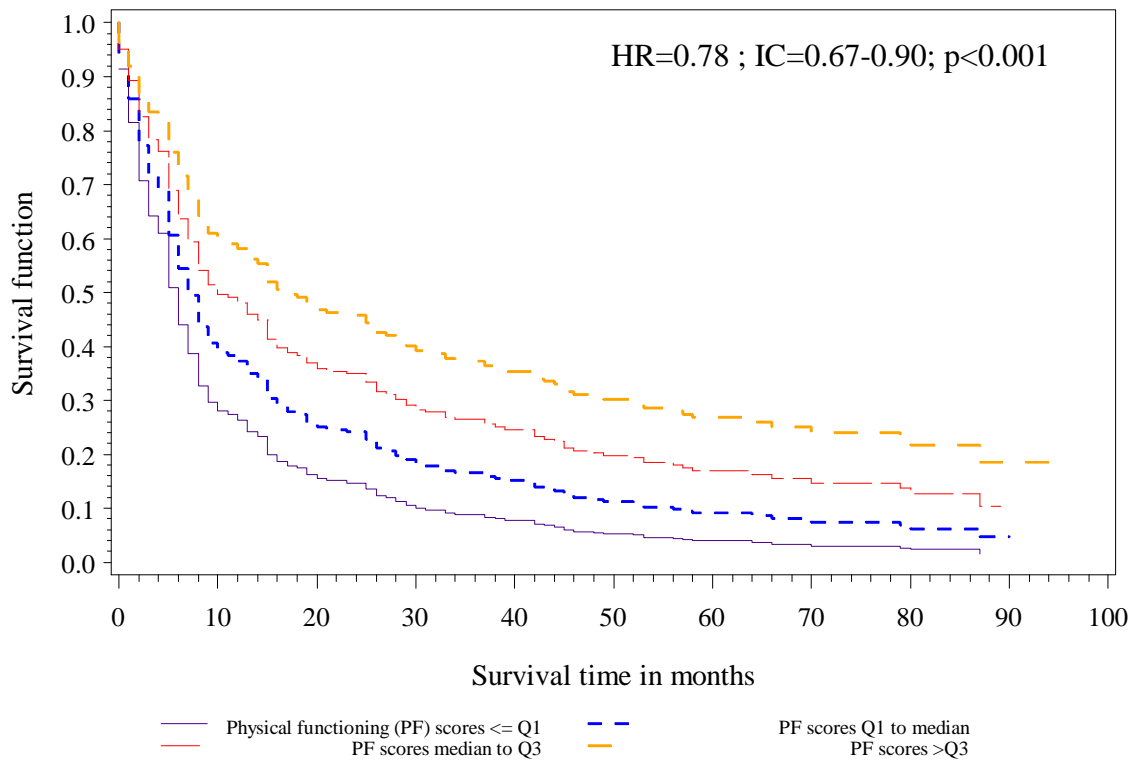


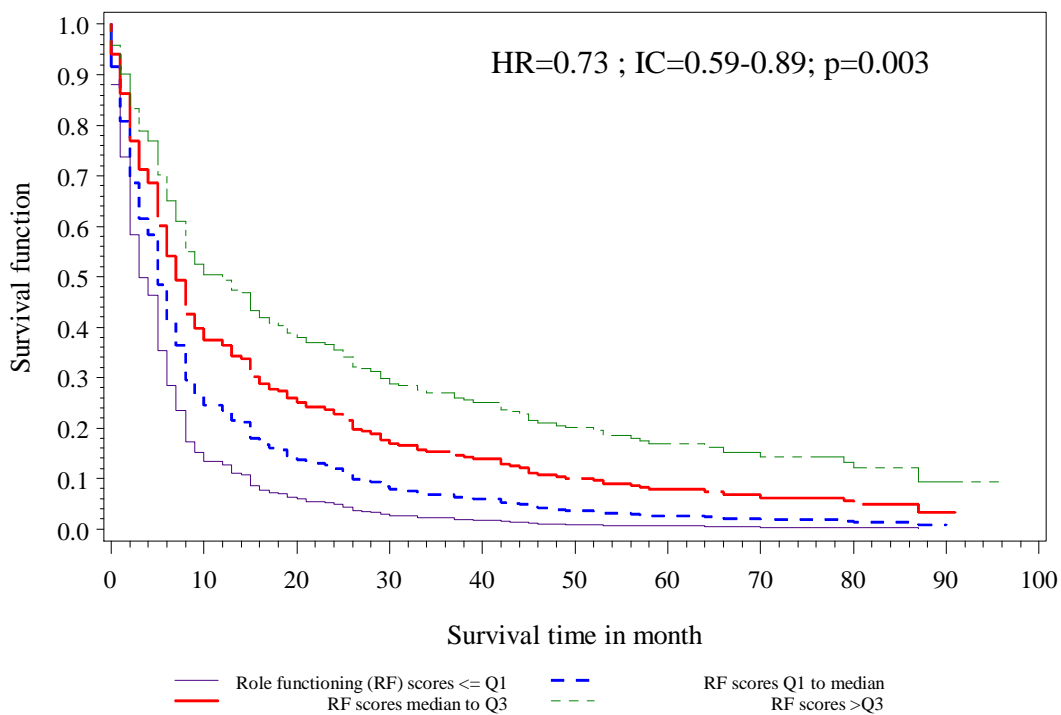
Fig 1. Patients with CPNPC who participated to QoL study at 3 months after the diagnostic process

**Fig 2. Survival functions and Physical functioning of SF-36**

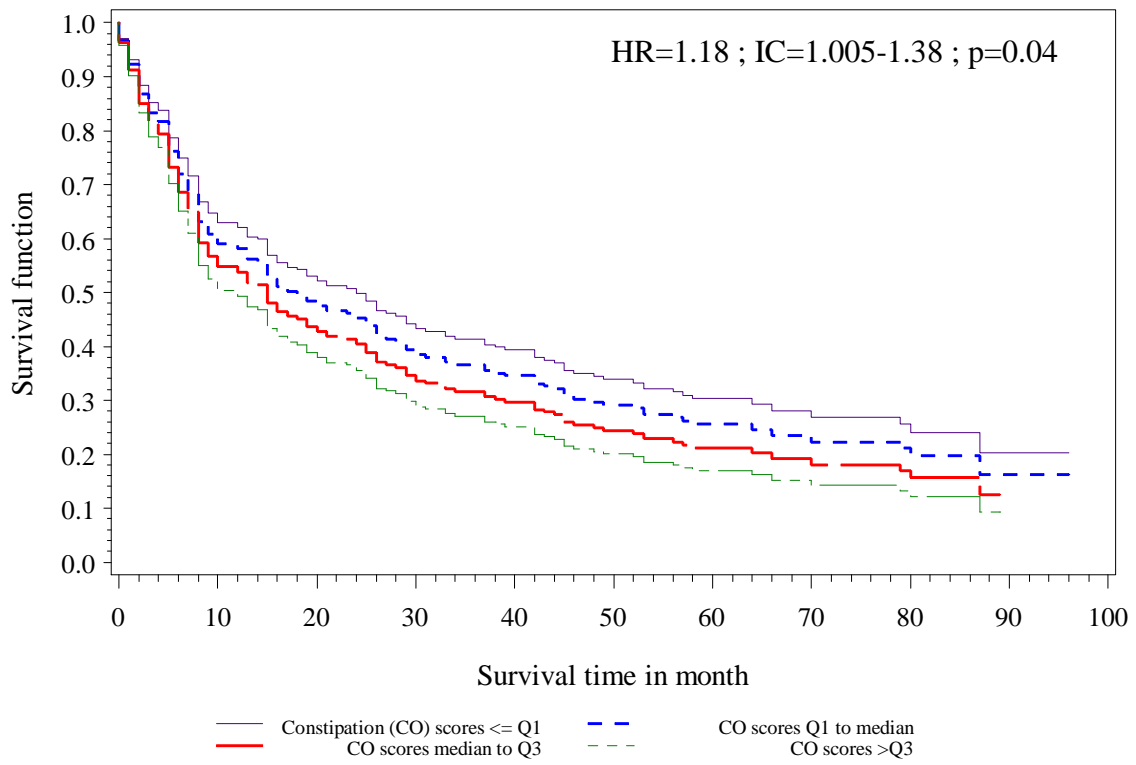


**Fig 3A to B. Survival functions and QLQ C-30**

**3A. Role functioning**



### 3B. Constipation



**Table 1. The HRQL scores at 3 months after the diagnostic process****SF-36**

Dimension	N	mean	median	Q1	Q3
Physical functioning	244	50,5	52,5	28,9	70,0
Physical role	243	18,0	0	0	25,0
Bodily pain	243	46,0	41,0	31,0	62,0
Mental health	241	52,5	52,0	36,0	68,0
Emotional role	240	25,1	0	0	33,3
Social functioning	244	55,7	50,0	37,5	75,0
Vitality	240	33,3	30,0	20,0	45,0
General health	244	39,6	37,0	25,0	52,0
Physical Component Summary	238	34,8	34,8	28,1	40,9
Mental Component Summary	238	37,3	35,8	28,9	45,5

**QLQ C-30**

Dimension	N	mean	median	Q1	Q3
Physical functioning	254	62,4	66,7	46,7	80,0
Role functioning	252	46,8	50,0	16,7	66,7
Cognitive functioning	254	74,5	83,3	66,7	100
Emotional functioning	254	58,6	66,7	33,3	83,3
Social functioning	253	55,5	66,7	16,7	83,3
Fatigue	254	59,8	55,6	33,3	83,3
Pain	254	44,6	33,3	16,7	66,7
Nausea / vomiting	254	19,9	0	0	33,3
Insomnia	252	44,2	33,3	0	66,7
Constipation	252	28,3	33,3	0	33,3
Dyspnea	254	55,2	66,7	33,3	100
Diarrheas	253	10,7	0	0	0
Appetite loss	253	39,8	33,3	0	66,7
Financial difficulties	253	21,2	0	0	33,3
Global quality of life (QoL)	254	45,3	50,0	33,3	58,3

Note : \*std= standard deviation

**Table 2. Prognostic role of HRQoL (SF-36) (n=244)**

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p	HR	95% IC	p
<b>QoL dimensions</b>						
Physical functioning	0.77	0.7 - 0.9	<0.001	0.78	0.7 - 0.9	<0.001
Physical role	0.79	0.7 - 0.9	0.01			
Bodily pain	0.74	0.6 - 0.9	<0.001			
Emotional role	0.76	0.6 - 0.9	0.004			
Social functioning	0.85	0.7 - 0.9	0.03			
Vitality	0.75	0.7 - 0.9	<0.001			
General health	0.79	0.7 - 0.9	<0.001			
Physical component summary	0.69	0.6 - 0.8	<0.001			
Mental component summary	0.86	0.8 - 0.9	0.03			
<b>Patient characteristics</b>						
Age	NS					
Female	NS					
Stage III or IV cancer	1.8	1.3 - 2.4	<0.001	1.44	1.04 - 1.9	0.03
Treatment1 (radiotherapy/chemotherapy/surgery)	1.8	1.3 - 2.5	<0.001			
Treatment2 (radiotherapy/chemotherapy/both)	1.8	1.4 - 2.5	<0.001	2.02	1.5 - 2.8	<0.001

Note : HR= Hazard Ratio ; CI= Confidence Interval

**Table 3. Prognostic role of summary scores (SF-36)**

Variables	HR	95% CI	p
Physical Component Summary	0.89	0.8 - 0.9	<0.001
Stage III or IV cancer	1.53	1.1 - 2.1	0.02
Radiotherapy or chemotherapy after QoL measure	2.10	1.5 - 2.9	<0.001

Note : HR= Hazard Ratio ; CI= Confidence Interval

**Table 4. Prognostic role of QoL (QLQ C-30) (n=254)**

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Physical functioning	0.91	0.7 - 0.9	0.002			
Role functioning	0.75	0.7 - 0.9	<0.001	0.73	0.6 - 0.9	0.003
Cognitive functioning	0.84	0.7 - 0.9	0.006			
Social functioning	0.75	0.7 - 0.9	<0.001			
General QoL	0.75	0.7 - 0.9	<0.001			
Fatigue	1.30	1.1 - 1.5	<0.001			
Pain	1.24	1.1 - 1.4	0.005			
Nausea / vomiting	1.28	1.1 - 1.5	0.003			
Constipation	1.19	1.1 - 1.3	0.003	1.18	1.0 - 1.4	0.04
Appetite loss	1.24	1.1 - 1.4	<0.001			
<b>Patient characteristics</b>						
Age	NS					
Female	NS			0.55	0.3 - 0.9	0.04
Stage III or IV	1.71	1.3 - 2.3	<0.001	1.72	1.2 - 2.6	0.007
Treatment1 (radiotherapy/chemotherapy/surgery)	1.86	1.4 - 2.5	<0.001			
Treatment2 (radiotherapy/chemotherapy/both)	1.92	1.4 - 2.6	<0.001			

Note : HR= Hazard Ratio ; CI= Confidence Interval

## **PARTIE 4 - SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES**



## 1. Synthèse

La Tomographie à Emission de Positons (TEP) est une technique d'imagerie de Médecine Nucléaire utilisant des molécules marquées par un isotope radioactif émetteur de positons qui agissent comme des traceurs biologiques lors de leur répartition dans l'organisme. En oncologie broncho-pulmonaire, ses bénéfices et ses performances diagnostiques ont été démontrés, notamment en ce qui concerne : 1) la précision concernant la nature des lésions cancéreuses ; 2) une meilleure délimitation de la topographie des lésions ou des tumeurs, de leur extension ou de leur récurrence et 3) l'établissement du pronostic de certaines lésions [3,7,16,108,110,111,113,117,118]. Plusieurs études ont également montré que les avantages diagnostiques ci-dessus avaient un retentissement important sur les méthodes de prise en charge thérapeutique en évitant des interventions de chirurgie exploratrice devenue inutile (thoracotomie aux séquelles douloureuses, laparotomie exploratrice), certains examens complémentaires d'imagerie ou d'exploration fonctionnelle inutile, réduisant ainsi l'extension du bilan diagnostique, et précisant le bilan évolutif lors du suivi de ces patients pour certaines pathologies. Le recours à la TEP dans ce contexte commence à être codifié. L'ampleur des changements attendus est donc lié à la fréquence des cas de suspicion de cancer pulmonaire et des bilans d'extension, de suivi thérapeutique ou de recherche de récurrence selon les pathologies.

En 2003 – 2004, l'inter région Grand – Est a installé des caméras TEP dans chaque CHU. L'introduction d'une technologie nouvelle à coût élevé induisant de changements des stratégies diagnostiques / thérapeutiques justifie le suivi et l'évaluation médico-économique de ces pratiques. Nous avons mené une étude d'observation dans le but d'étudier les changements de stratégies dans la prise en charge diagnostique du nodule pulmonaire isolé (NPI) et du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) induits par l'implantation de caméras TEP dans les cinq régions du Grand – Est de la France, ainsi que leur conséquences sur la qualité de vie et la santé des patients dans une étude de cohorte de type « Avant – Après ».

Des études antérieures, de type analyse décisionnelle ont estimé les ratios coût-efficacité de la stratégie incluant la TEP-TDM dans le bilan diagnostique du NPI avec un rapport coût efficacité incrémentiel (Incremental Cost-Effectiveness Ratio - ICER)<sup>†</sup> de 3,022€/ année de vie gagnée par

---

<sup>†</sup> L'ICER est l'espérance du ratio de la différence de coût (exprimé en unités monétaires) et de la différence d'efficacité (exprimée en années de vie) estimé par le ratio des différences moyennes.

rapport à la stratégie utilisant la TDM seule [169]. Par ailleurs, les résultats ont montré que la stratégie TEP-TDM a évité 70% des actes chirurgicaux chez les patients ayant un CPNPC et ganglions médiastinaux métastasés [11]. Si ces pathologies sont examinées couramment dans la littérature, peu de travaux ont étudié les processus diagnostiques et leurs conséquences sur la santé des patients. De telles études nécessiteraient d'identifier précisément les séquences des différents examens composant une stratégie diagnostique. En outre, elles permettraient d'étudier plus largement la modification de la stratégie diagnostique induite par l'introduction de la TEP dans la prise en charge d'un NPI ou d'un CPNPC. En effet, la prescription d'un examen diagnostique est un geste médical émergent dans une relation sociale médecin-malade et implantée dans un système socioéconomique complexe. Dans le cadre du bilan diagnostique du NPI, nous avons constaté que la durée du bilan diagnostique et la proportion de certains examens, comme la radiographie pulmonaire et l'échographie abdominale, ont diminué de façon significative. Une modification qui pourrait avoir des conséquences sur la santé des patients. Nous avons utilisé la mesure de qualité de vie pour étudier ces impacts. Les résultats ont montré que la diminution des délais du diagnostic, n'a pas affecté la QV des patients. Toutefois, une analyse sur la totalité des patients a révélé que leurs scores de QV étaient -8 à -32 points plus bas que ceux de la population générale dans toutes les dimensions : physique, mentale et sociale ( $p < 0.001$ ). La présence d'un NPI quelque soit sa nature, maligne ou bénigne, a donc altéré leur QV.

Depuis les années 80, les études ont montré que les mesures de QV des patients atteints d'un cancer n'était pas seulement un indicateur des conséquences de la maladie et de sa prise en charge, mais qu'elles étaient, dans certaines localisations, pronostiques de la survie des patients [18,19,149,150,202], en particulier les dimensions « perte d'appétit », « fatigue », « douleur », la forme physique et l'état de santé global, mais aussi l'humeur ou l'état psychologique [203]. Nous avons montré, 3 mois après la fin du bilan diagnostique, qu'un score de QV élevé dans la dimension « fonctionnement physique » du SF-36 était associé à une meilleure survie des patients d'une part, à l'instar d'une moindre limitation due aux problèmes physiques perçus par le patient (mesurée par le QLQ-C30). En effet, la maladie, son évolution, des actes chirurgicaux invasifs lors du bilan diagnostique ou thérapeutique, par exemple, pouvaient engendrer des complications ou laisser des séquelles. Selon leurs caractéristiques et le stade du cancer, ces conséquences pouvaient perturber l'état général de la santé des patients. Par conséquent, l'amélioration de la prise en charge des patients le ressentant pourrait augmenter leur probabilité de survie.

## 2. Quelques réflexions

Nous avons utilisé une étude de type « Avant (2001 – 2002) – Après (2004 – 2005) ». Ce design d'étude a souvent joué un rôle important dans l'évaluation des technologies médicales. Une randomisation n'était pas possible pour 2 raisons : - la première est une raison éthique car randomiser les patients pour des motifs de recherche médico-économique pouvait les priver de bénéficier d'une technique dont la performance médicale était déjà démontrée et qui pouvait changer leur pronostic. – La deuxième est une raison pratique car la TEP a été mise en place presque en même temps dans toutes les régions Nord-Est. Il était donc difficile pour les médecins de randomiser les patients dans le groupe intervention ou le groupe non- intervention car tous les patients auraient exigé une prise en charge optimale de leur maladie. Cependant, ce type d'étude ne permet pas d'exclure qu'une différence observée après l'implantation de la TEP soit due à la seule « évolution spontanée » (qui serait produite sans TEP) ou à des changements d'autres méthodes diagnostiques, au cours du temps (ou dans l'espace) [43]. En effet, malgré les caractéristiques comparables des patients dans les phases « Avant » et « Après », en 2003 le gouvernement a modifié profondément les modalités de financement des établissements de santé, passant d'une logique de moyens à une logique de résultats (loi du 18 décembre 2003, art. 22 à 34). Le passage d'un financement public/privé à un système unique de tarification à l'activité (T2A) n'a pas été sans poser certaines difficultés et sans présenter des risques prévisibles. Les tarifs de l'hôpital public, en 2008 par exemple, étaient supérieurs à ceux des établissements privés. Pour chacun des deux secteurs, le passage à la T2A s'est avéré donc délicat. Les pratiques ont été appelées à changer. Les modes de fonctionnement en ont été perturbés car leurs acteurs sont parfois troublés au contact de transformations aussi radicales dans les modalités de financement. Ce changement de tarification pouvait, donc, jouer un rôle dans la modification des stratégies diagnostiques du NPI. Malheureusement, le design de l'étude conçu pour un autre objectif n'a pas permis d'étudier cette hypothèse.

Une autre leçon à tirer de cette recherche provient du fait qu'il était difficile de déterminer le bon moment de l'évaluation d'une technique médicale innovante. Lemonnier, EF. a suggéré de distinguer entre l'étape du développement et celle de la diffusion des technologies car ces dernières et leurs indications évoluent encore durant leurs phases de diffusion [204]. Par conséquent, il serait plus prudent de considérer la diffusion d'une nouvelle technologie médicale comme part entière du processus d'innovation. En effet, la phase « Après » de notre étude a été initiée un an après l'implantation de la TEP dans l'inter - région. Cependant, les Standards, Options et

Recommandations (SOR) pour l'utilisation de la TEP ont été lancés par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) en février 2002 et ensuite mis à jour en novembre 2003. En l'occurrence, la période d'adaptation d'un an n'était peut être pas suffisante pour observer un impact significatif sur les pratiques et sur la santé des patients.

Ces circonstances ont montré la difficulté dans le choix du design de l'étude et du meilleur moment pour évaluer l'impact de l'implantation d'une technologie médicale. En effet, l'évaluation est une activité nécessaire, mais très complexe. Il est donc important de bien définir le type d'approche, la méthode d'évaluation, ainsi que le moment le plus approprié pour la réaliser en tenant compte de sa faisabilité pratique. L'évaluation devrait idéalement permettre de mieux répondre aux attentes des acteurs concernés et aboutir à des résultats robustes afin de les aider à prendre de meilleures décisions.

### **3. Perspectives**

#### **3.1. En Recherche**

Notre étude a permis d'identifier une diminution du nombre des examens diagnostiques et des délais du diagnostic d'un NPI. Ces résultats intéressants indiquent un changement des stratégies dans les pratiques. Ensuite il sera intéressant de vérifier si un tel changement est survenu dans le bilan d'extension et la prise en charge du CPNPC.

Nous avons suivi des patients atteints d'un NPI et montré que 6 mois après la fin du bilan diagnostique, un NPI a altéré leur QV. Il conviendra ensuite d'étudier l'intégration de cette mesure dans les pratiques quotidiennes de la prise en charge du NPI.

La rapidité de l'évolution de connaissances et des technologies médicales nécessite une évaluation constante, rigoureuse et adaptée au cours du temps pour que le résultat soit actualisé et utile dans la prise de décision. La TEP, par exemple, est actuellement utilisée dans le bilan du suivi thérapeutique chez les patients ayant un CPNPC pour identifier le volume résiduel du cancer et mieux orienter le traitement par radiothérapie. Une évaluation de cette nouvelle fonction devient donc envisageable pour identifier sa performance dans ce domaine, identifier les caractéristiques des patients répondeurs, et enrichir l'information afin d'affiner des recommandations tenant

compte des bénéfices attendus. Il serait intéressant également de développer des études de recherche clinique pouvant intégrer une collecte de données en vue d'une valorisation des conséquences des différentes stratégies analysées.

### **3.2. En Clinique**

Actuellement, le nombre de NPI découverts de façon fortuite augmente constamment grâce à la capacité plus grande de la nouvelle génération de TDM dans la détection des nodules de petite taille. En même temps, l'évolution de la maladie cancéreuse est ponctuée de nombreux examens complémentaires notamment d'imagerie, du dépistage au diagnostic, de l'évaluation des traitements au bilan pré- et post- opératoire. Le radiologue se trouve en première ligne car souvent c'est lui qui découvre de façon fortuite les anomalies ou les métastases, une situation très anxiogène comportant des risques de maladresses ou d'attitudes inadaptées pour le patient. Une tâche difficile car : « S'il n'y a pas de bonne manière d'annoncer une mauvaise nouvelle, il y en a des mauvaises » [205]. Notre étude a permis en effet de confirmer que même si la maladie est bénigne et asymptomatique comme l'est un NPI bénin, et n'est peut-être pas dangereuse et considérée comme une maladie banale sans importance pour le patient, elle perturbe néanmoins leur QV (physique, mentale et sociale).

Chez les patients ayant un CPNPC, l'étude du rôle pronostique de la qualité de vie sur la survie des patients a confirmé les résultats d'études antérieures. Elle permet d'insister sur l'importance de la mesure de qualité de vie après le bilan diagnostique, notamment à travers sa dimension de santé physique, comme facteur prédictif de leur survie. Il serait donc important de maintenir des approches systématiques et empathiques lors de l'annonce du diagnostic, de la planification et pendant le déroulement du traitement afin d'aider à préserver au mieux leur qualité de vie.

Ces résultats constituent des informations importantes car seul le patient peut exprimer son ressenti vis-à-vis de sa maladie. Les professionnels de santé pourraient ainsi utiliser ces informations pour faciliter la communication afin d'identifier des problèmes de santé que les patients ont perçus comme les plus graves et adapter, ainsi, leur prise en charge.

### **3.3. En Santé Publique**

L'évaluation des technologies médicales est un outil d'aide à la décision. Ses résultats indiquent aux utilisateurs ou décideurs si l'investissement a apporté des bénéfices significatifs à la

population ou à l'individu concerné. Ces travaux ont montré qu'un an après l'implantation des caméras TEP, 11% des patients a bénéficié d'une TEP dans le cadre du diagnostic d'un NPI, et que la durée moyenne du diagnostic a diminué de façon significative. A l'échelle de l'individu, l'utilisation de la TEP et la diminution de la durée du bilan diagnostique pourraient influencer le pronostic de la maladie. Il reste, cependant, à étudier si à l'échelle de la population, ils contribuent à une diminution des coûts des stratégies diagnostiques de ces pathologies. Ces informations sont importantes et complémentaires à d'autres types d'étude. Les investigations doivent alors se poursuivre avec un recul suffisant et un type d'approche qui permettra d'identifier les bénéfices apportés.

Il est évident que la démarche d'évaluation peut proposer des améliorations dans un système de santé. Cependant il existe des limites dus à la dissociation entre les exigences d'une évaluation scientifique qui nécessite l'acquisition de données selon un processus long et complexe, et les politiques publiques qui ne suivent pas le même calendrier, ni les mêmes exigences. Nous recommandons alors de poursuivre l'effort en matière d'évaluation au fur et à mesure de l'évolution des pratiques et de renforcer la collaboration entre professionnels de santé, économistes, décideurs institutionnels en prenant en compte la volonté et la capacité des politiques publiques à s'infléchir en fonction des résultats.

## BIBLIOGRAPHIES

1. Dewan NA, Gupta NC, Redepenning LS, Phalen JJ, Frick MP. *Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules. Potential role in evaluation and management.* Chest 1993; 104(4): 997-1002.
2. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, Chan JK, Owens DK. *Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis.* Ann Intern Med 2003; 139(11): 879-892.
3. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. *PET scan imaging in oncology.* Eur J Cancer 2003; 39(11): 1525-1534.
4. Lowe VJ, Naunheim KS. *Current role of positron emission tomography in thoracic oncology.* Thorax 1998; 53(8): 703-712.
5. Vaylet F, Bonnichon A, Salles Y, Gontier E, Bonardel G, Lefloch H, Mairovitz A, Mantzarides M, Niang A, Marotel C, Foehrenbach H. *[Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose in the management of nonsmall cell lung cancers in 2006].* Cancer Radiother 2007; 11(1-2): 16-22.
6. Cheze-Le Rest C, Visvikis D. *La TEP: un nouvel outil d'imagerie fonctionnelles (principe, applications validées, perspectives).* Médecine thérapeutique 2004; 10(3): 170-177.
7. Kalff V, Hicks RJ, MacManus MP, Binns DS, McKenzie AF, Ware RE, Hogg A, Ball DL. *Clinical impact of (18)F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective study.* J Clin Oncol 2001; 19(1): 111-118.
8. Pepe G, Rossetti C, Sironi S, Landoni C, Gianolli L, Pastorino U, Zannini P, Mezzetti M, Grimaldi A, Galli L, Messa C, Fazio F. *Patients with known or suspected lung cancer: evaluation of clinical management changes due to 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET) study.* Nucl Med Commun 2005; 26(9): 831-837.
9. Sachs S, Bilfinger TV. *The impact of positron emission tomography on clinical decision making in a university-based multidisciplinary lung cancer practice.* Chest 2005; 128(2): 698-703.
10. Pecking A, Corone C, Talbolt JN, Moretti JL. *Cancers broncho-pulmonaires et 18 fluorodéoxyglucose.* Centre Rene Huguenin [en ligne]. 2006,[consulté le 20-10-2006]. Disponibilité sur Internet: <http://www.thorax.org/dossier1/renehuguenin5.htm>.
11. Alzahouri K, Lejeune C, Woronoff-Lemsi MC, Arveux P, Guillemin F. *Cost-effectiveness analysis of strategies introducing FDG-PET into the mediastinal staging of non-small-cell lung cancer from the French healthcare system perspective.* Clin Radiol 2005; 60(4): 479-492.

12. Buscombe J, O'Rourke E. *Is 18F FDG PET-CT cost effective in lung cancer?* Expert Rev Anticancer Ther 2007; 7(4): 471-476.
13. Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, Madar I, Maddahi J. *Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma.* J Nucl Med 1996; 37(9): 1428-1436.
14. Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, Hart E, Hoh CK, Valk PE, Emi T, Phelps ME. *Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules.* J Clin Oncol 1998; 16(6): 2113-2125.
15. Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, Rydzak CE, Maclean CC, McClellan MB, Owens DK. *Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules.* Ann Intern Med 2003; 138(9): 724-735.
16. Kosuda S, Ichihara K, Watanabe M, Kobayashi H, Kusano S. *Decision-tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of chest 2-fluoro-2-D-[(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with pulmonary nodules (non-small cell lung carcinoma) in Japan.* Chest 2000; 117(2): 346-353.
17. Van Hung Nguyen, Serge Péloquin, Yves Lacasse. *Cost-effectiveness of positron emission tomography for the management of potentially operable non-small cell lung cancer in Quebec.* Can Respir J 2005; 12(1): 19-25.
18. Efficace F, Bottomley A, Smit EF, Lianes P, Legrand C, Debruyne C, Schramel F, Smit HJ, Gaafar R, Biesma B, Manegold C, Coens C, Giaccone G, Van Meerbeeck J. *Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975.* Ann Oncol 2006; 17(11): 1698-1704.
19. Langendijk H, Aaronson NK, de Jong JM, ten Velde GP, Muller MJ, Wouters M. *The prognostic impact of quality of life assessed with the EORTC QLQ-C30 in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radiotherapy.* Radiother Oncol 2000; 55(1): 19-25.
20. Herndon JE, Fleishman S, Kornblith AB, Kosty M, Green MR, Holland J. *Is quality of life predictive of the survival of patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma?* Cancer 1999; 85(2): 333-340.
21. Contandriopoulos A.P. *L'évaluation dans le domaine de la santé.* Sofestec/Cresge Editeur ed. 1991, 32 p.
22. WHO. *Health program evaluation. Guiding principles of its application in the managerial process for national health development.* WHO 1981: 11.
23. Demarteau M. *Evaluer: une question d'éthique.* La Santé de l'homme 2000; 345: 36-38.
24. Sicard D. *Ethique et Evaluation en Santé.* In: *L'évaluation en santé. De la pratique aux résultats.* Flammarion ed. Paris: 2007, p.32-34.
25. Eddy DM. *Variations in physician practice: the role of uncertainty.* Health Aff (Millwood ) 1984; 3(2): 74-89.



26. Wennberg J, Gittelsohn. *Small area variations in health care delivery*. Science 1973; 182(117): 1102-1108.
27. Bordage G. [Decision management in medicine: some mental processes and practical consultations]. Rev Med Interne 2005; 26 Suppl 1: S14-S17.
28. Kassirer JP. *Diagnostic reasoning*. Ann Intern Med 1989; 110(11): 893-900.
29. Moskowitz AJ, Kuipers BJ, Kassirer JP. *Dealing with uncertainty, risks, and tradeoffs in clinical decisions. A cognitive science approach*. Ann Intern Med 1988; 108(3): 435-449.
30. Sackett J, Haynes R, Guyatt G, et.al. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*. Brown ed. Boston: Little, 1991.
31. Richardson W. *Diagnostic basé sur des faits prouvés : accroître le niveau d'exigence*. EBM Journal (édition française) 1998; 10(5): 7-8.
32. Diamond GA, Forrester JS. *Metadiagnosis. An epistemologic model of clinical judgment*. Am J Med 1983; 75(1): 129-137.
33. Hoc J-M, Amalberti R. *Diagnostic et prise de décision dans les situations dynamiques*. Psychologie Française 1994; 39(2): 177-192.
34. Audet AM, Greenfield S, Field M. *Medical practice guidelines: current activities and future directions*. Ann Intern Med 1990; 113(9): 709-714.
35. Matillon Y, Durieux P. De l'évaluation à la qualité en médecine. Aspects historiques. In: *L'évaluation en santé. De la pratique aux résultats*. Flammarion ed. Paris: 2007, p.3-10.
36. Evin C. La Place des usagers dans l'évaluation en santé. In: *L'évaluation en santé. De la pratiques aux résultats*. Flammarion ed. Paris: 2007, p.24-26.
37. SOR. *Standards, options, recommandations: utilisation de la tomographie par émission de positons au 18FDG en cancérologie*. Bull Cancer 2003: S23-41.
38. Fletcher JW, Adams E, Flynn K, Papatheofanis FJ. *Design of Prospective Clinical Trials for Assessment of PET*. Clin Positron Imaging 1998; 1(3): 201-211.
39. Laking GR, Price PM, Sculpher MJ. *Assessment of the technology for functional imaging in cancer*. Eur J Cancer 2002; 38(16): 2194-2199.
40. Sunshine JH Applegate KE. *Technology assessment for radiologists*. Radiology. Radiology 2004; 230(2): 309-314.
41. Girard F, Empereur F, Guillemin F, Briçon S. *Recherche clinique, évaluation et qualité*. Thérapie 1998; 53: 559-563.
42. S.Briançon, F.Girard, F.Empereur, F.Guillemin. *Evaluation des pratiques professionnelles*. Rev Epidemiol Sante Publique 2000; 48: 541-550.

43. Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J. Evaluation des actions de santé. In: *Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives*. Les éditions INSERM ed. 1995, p.424-437.
44. Peter E.Valk. *Randomized Controlled Trials Are Not Appropriate for Imaging Technology Evaluation*. The Journal of Nuclear Medicine 2000; 41(7): 1125-1126.
45. Cochran WG. *The Planning of observational studies of human population*. Journal of the Royal Statistical Society 1965; 128(Series A.): 134-155.
46. Rosenbaum PR. *Observational Study*. John Wiley & Sons, Ltd. ed. Chichester: 2005, 1462 p.
47. Grimshaw J, Campbell M, Eccles M, Steen N. *Experimental and quasi-experimental designs for evaluating guideline implementation strategies*. Fam Pract 2000; 17 Suppl 1: S11-S16.
48. Groenwold RH, Hoes AW, Hak E. *Confounding in publications of observational intervention studies*. Eur J Epidemiol 2007; 22(7): 413-415.
49. Mann CJ. *Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies*. Emerg Med J 2003; 20(1): 54-60.
50. Windsor R, Baranowski T, Clark N, Cutter G. Evaluating Program Effectiveness. In: *Evaluation of Health Promotion, Health Education and Disease Prevention Programs* Mayfield Publishing Company, 1994, p.145-150.
51. S.Guérin, C.Hill. *Cancer epidemiology in France in 2010, comparison with the USA*. Bull Cancer 2010; 97(1): 47-54.
52. Daniel Eilstein, Zoé Uhry, Laurence Chérie-Challine, Juliette Bloch, Hubert Isnard. *Mortalité par cancer du poumon en France métropolitaine. Analyse de tendance et projection de 1975 à 2014*. Institut de Veille Sanitaire - Département maladies chroniques et traumatismes., 2005.
53. FNCLCC. *Standards, Options et Recommandations: cancer bronchopulmonaire non à petites cellules*. John Libbey Eurotext ed. Montrouge: 2002.
54. Inoue K, Sato M, Fujimura S, et.al. *Prognostic assessment of 1310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993*. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1998; 116: 407-411.
55. Sisler JJ. *Delays in diagnosing cancer. Threat to the patient-physician relationship*. Can Fam Physician 2003; 49: 857-863.
56. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. *Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review*. Lancet 1999; 353(9159): 1119-1126.
57. Risberg T, Sorbye SW, Norum J, Wist EA. *Diagnostic delay causes more psychological distress in female than in male cancer patients*. Anticancer Res 1996; 16(2): 995-999.

58. Lillington GA. *Management of solitary pulmonary nodules*. Dis Mon 1991; 37(5): 271-318.
59. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. *Cancer statistics, 2003*. CA Cancer J Clin 2003; 53(1): 5-26.
60. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, Libby DM, Pasmantier MW, Koizumi J, Altorki NK, Smith JP. *Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening*. Lancet 1999; 354(9173): 99-105.
61. Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, Midthun DE, Hartman TE, Sykes AM, Aughenbaugh GL, Zink FE, Hillman SL, Noetzel GR, Marks RS, Clayton AC, Pairolero PC. *Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(4): 508-513.
62. Ost D, Fein A. *Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(3 Pt 1): 782-787.
63. Rubins JB, Rubins HB. *Temporal trends in the prevalence of malignancy in resected solitary pulmonary lesions*. Chest 1996; 109(1): 100-103.
64. BATESON EM. *An Analys of 155 Solitary Lung Lesions Illustrating the Differential Diagnosis of Mixed Tumours of the Lung*. Clin Radiol 1965; 16: 51-65.
65. Gurney JW. *Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory*. Radiology 1993; 186(2): 405-413.
66. Yankelevitz DF. *The solitary pulmonary nodule*. Semin Ultrasound CT MR 2000; 21(2): 95-96.
67. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. *Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions*. Radiographics 2000; 20(1): 43-58.
68. Higgins GA, Shields TW, Keehn RJ. *The solitary pulmonary nodule. Ten-year follow-up of veterans administration-armed forces cooperative study*. Arch Surg 1975; 110(5): 570-575.
69. Lillington GA, Caskey CI. *Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules*. Clin Chest Med 1993; 14(1): 111-119.
70. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, et.al. *Solitary pulmonary nodules: CT assessment*. Radiology 1986; 160: 307-312.
71. Viggiano RW, Swensen SJ, Rosenow EC, III. *Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules*. Clin Chest Med 1992; 13(1): 83-95.
72. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, Naidich DP, Sagel SS, Proto AV, Muhm JR, Walsh JW, Martinez CR, Heelan RT, . *CT of the pulmonary nodule: a cooperative study*. Radiology 1986; 160(2): 319-327.

73. Garland LH. *The rate of growth and natural duration of primary bronchial cancer*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1966; 96(3): 604-611.
74. Tang AW, Moss HA, Robertson RJ. *The solitary pulmonary nodule*. Eur J Radiol 2003; 45(1): 69-77.
75. Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, Henschke CI. *Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation*. Radiology 2000; 217(1): 251-256.
76. Seemann MD, Seemann O, Luboldt W, Bonel H, Sittek H, Dienemann H, Staebler A. *Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT*. Lung Cancer 2000; 29(2): 105-124.
77. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. *The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules*. Arch Intern Med 1997; 157(8): 849-855.
78. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Muller NL, Sherrick A, Yamashita K, Naidich DP, Patz EF, Hartman TE, Muhm JR, Weaver AL. *Lung nodule enhancement at CT: multicenter study*. Radiology 2000; 214(1): 73-80.
79. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. *Approach to the solitary pulmonary nodule*. Mayo Clin Proc 1993; 68(4): 378-385.
80. HOLIN SM, DWORK RE, GLASER S, RIKLI AE, STOCKLEN JB. *Solitary pulmonary nodules found in a community-wide chest roentgenographic survey; a five-year follow-up study*. Am Rev Tuberc 1959; 79(4): 427-439.
81. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD. *The solitary pulmonary nodule*. Chest 2003; 123(1 Suppl): 89S-96S.
82. Heyer CM, Kagel T, Lemburg SP, Walter JW, de Zeeuw J, Junker K, Mueller KM, Nicolas V, Bauer TT. *Transbronchial biopsy guided by low-dose MDCT: a new approach for assessment of solitary pulmonary nodules*. AJR Am J Roentgenol 2006; 187(4): 933-939.
83. Welker JA, Alattar M, Gautam S. *Repeat needle biopsies combined with clinical observation are safe and accurate in the management of a solitary pulmonary nodule*. Cancer 2005; 103(3): 599-607.
84. Heck SL, Blom P, Berstad A. *Accuracy and complications in computed tomography fluoroscopy-guided needle biopsies of lung masses*. Eur Radiol 2006; 16(6): 1387-1392.
85. Khan MF, Straub R, Moghaddam SR, Maataoui A, Gurung J, Wagner TO, Ackermann H, Thalhammer A, Vogl TJ, Jacobi V. *Variables affecting the risk of pneumothorax and intrapulmonary hemorrhage in CT-guided transthoracic biopsy*. Eur Radiol 2008; 18(7): 1356-1363.
86. Yeow KM, Su IH, Pan KT, Tsay PK, Lui KW, Cheung YC, Chou AS. *Risk factors of pneumothorax and bleeding: multivariate analysis of 660 CT-guided coaxial cutting needle lung biopsies*. Chest 2004; 126(3): 748-754.

87. Prior J.O., Schmidt S., Delaloye AB., et.al. *Management of solitary pulmonary nodule in a multidisciplinary environment.* Médecine Nucléaire 2007; 31: 380-387.
88. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M, Czernin J, Schiepers C. *Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions.* J Nucl Med 2007; 48(2): 214-220.
89. Kernstine KH, Grannis FW, Jr., Rotter AJ. *Is there a role for PET in the evaluation of subcentimeter pulmonary nodules?* Semin Thorac Cardiovasc Surg 2005; 17(2): 110-114.
90. Daniels CE, Lowe VJ, Aubry MC, Allen MS, Jett JR. *The utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules.* Chest 2007; 131(1): 255-260.
91. Côté N. *Le Cancer du poumon non à petites cellules: d'hier à aujourd'hui.* Pharmactuel 2002; 35(4): 161-169.
92. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. *Lung cancer.* Lancet 2000; 355(9202): 479-485.
93. Schiller JH. *Current standards of care in small-cell and non-small-cell lung cancer.* Oncology 2001; 61 Suppl 1: 3-13.
94. Felip E, Garrido P, Trigo JM, Lopez-Brea M, Paz-Ares L, Provencio M, Isla D. *SEOM guidelines for the management of non-small-cell lung cancer (NSCLC).* Clin Transl Oncol 2009; 11(5): 284-289.
95. Park BJ, Louie O, Altorki N. *Staging and the surgical management of lung cancer.* Radiol Clin North Am 2000; 38(3): 545-61, ix.
96. Ihde DC, Pfister DG, Baker S, et.al. *Clinical practice guidelines for for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer.* J Clin Oncol 1997; 15(8): 2996-3018.
97. Pisters K. *Adjuvant and neoadjuvant therapy for early stage non-small cell lung cancer.* Sem Oncol 2001; 28(4 (suppl 14)): 23-28.
98. Moore T, Ready N. *Update in non-small cell lung cancer.* Med Health R I 2002; 85(1): 7-9.
99. Pisters KMW, Ginsberg RJ, Giroux DJ, et.al. *Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: a novel.* J Thor Cardiovasc Surg 2000; 119(3): 429-437.
100. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Javier SJ, Maestre J, Padilla J, Canto A, Abad A, Roig J. *Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial.* Lung Cancer 1999; 26(1): 7-14.
101. Roth AJ, Atkinson EN, Fossella F, et.al. *Long-term follow-up of patient enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage III non-small cell lung cancer.* Lung Cancer 1998; 21: 1-6.
102. Burguet P, Brusco S, Corone, et.al. *Comprendre la TEP (Tomographie par Emission de Positons au 18FDG) en Cancérologie.* FNLCC 2004.

103. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. *Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis*. JAMA 2001; 285(7): 914-924.
104. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF, Jr., Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. *Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. Ann Thorac Surg 1995; 60(5): 1348-1352.
105. Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, Maki M, Momose M, Nagai A, Ohnuki T, Nishikawa T, Kusakabe K. *Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5*. J Nucl Med 2006; 47(3): 426-431.
106. Buvat I. *Les limites du SUV*. Médecine Nucléaire 2007; 31(4): 165-172.
107. Kieninger AN, Welsh R, Bendick PJ, Zelenock G, Chmielewski GW. *Positron-emission tomography as a prognostic tool for early-stage lung cancer*. Am J Surg 2006; 191(3): 433-436.
108. Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, Comans EF, Teule GJ, Postmus PE, Smit EF. *The performance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31(9): 1231-1236.
109. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, Ravn J, Clementsen P, Hogholm A, Larsen K, Rasmussen T, Keiding S, Dirksen A, Gerke O, Skov B, Steffensen I, Hansen H, Vilmann P, Jacobsen G, Backer V, Maltbaek N, Pedersen J, Madsen H, Nielsen H, Hojgaard L. *Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT*. N Engl J Med 2009; 361(1): 32-39.
110. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, van Velthoven PC, Comans EF, Diepenhorst FW, Verboom P, van Mourik JC, Postmus PE, Boers M, Teule GJ. *Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial*. Lancet 2002; 359(9315): 1388-1393.
111. Maziak DE, Darling GE, Inculet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC, Miller JD, Gu CS, Cline KJ, Evans WK, Levine MN. *Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial*. Ann Intern Med 2009; 151(4): 221-248.
112. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schulthess GK, Weder W. *Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling*. Radiology 1997; 202(2): 441-446.
113. Maublant J, Vuillez JP, Talbot JN, et.al. *Tomographie par émission de positons (TEP) et [F-18]-fluorodésoxyglucose (FDG) en cancérologie*. Bull Cancer 1998; 85(11): 935-950.
114. Groheux D, Hindie E, Tredaniel J, Giraudet AL, Vaylet F, Berenger N, Moretti JL. *[PET-CT for evaluation of the solitary pulmonary nodule: an update]*. Rev Mal Respir 2009; 26(10): 1041-1055.

115. Bryant AS, Cerfolio RJ. *The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules.* Ann Thorac Surg 2006; 82(3): 1016-1020.
116. Hamblen SM, Lowe VJ. *Clinical 18F-FDG oncology patient preparation techniques.* J Nucl Med Technol 2003; 31(1): 3-7.
117. Line BR, White CS. *Positron emission tomography scanning for the diagnosis and management of lung cancer.* Curr Treat Options Oncol 2004; 5(1): 63-73.
118. Stroobants SG, D'Hoore I, Dooms C, De Leyn PR, Dupont PJ, De Wever W, De Groot T, Verschakelen JA, Mortelmans LA, Vansteenkiste JF. *Additional value of whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of distant metastases of non-small-cell lung cancer.* Clin Lung Cancer 2003; 4(4): 242-247.
119. Coleman RE. *PET in lung cancer.* J Nucl Med 1999; 40(5): 814-820.
120. Khouri NF, Meziane MA, Zerhouni EA, Fishman EK, Siegelman SS. *The solitary pulmonary nodule. Assessment, diagnosis, and management.* Chest 1987; 91(1): 128-133.
121. Swensen SJ, Jett JR, Payne WS, Viggiano RW, Pairolero PC, Trastek VF. *An integrated approach to evaluation of the solitary pulmonary nodule.* Mayo Clin Proc 1990; 65(2): 173-186.
122. Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L. *Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review.* Lancet Oncol 2001; 2: 659-666.
123. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, Coleman RE, Wahl R, Paschold JC, Avril N, Einhorn LH, Suh WW, Samson D, Delbeke D, Gorman M, Shields AF. *Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology.* J Nucl Med 2008; 49(3): 480-508.
124. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. *The revised TNM staging system for lung cancer.* Ann Thorac Cardiovasc Surg 2009; 15(1): 4-9.
125. Balogova S, Grahek D, Kerrou K, et.al. *L'imagerie nucléaire au 18FDG dans les lésions pleurales en apparences isolées.* Rev Pneumol Clin 2003; 59: 375-388.
126. Benard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. *Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography.* Chest 1998; 114(3): 713-722.
127. Bury T, Paulus P, Dowlati A, Corhay JL, Rigo P, Radermecker MF. *Evaluation of pleural diseases with FDG-PET imaging: preliminary report.* Thorax 1997; 52(2): 187-189.
128. Miles KA. *Cancer imaging: is it cost-effective?* Cancer Imaging 2004; 4(2): 97-103.
129. Kernstine KH, McLaughlin KA, Menda Y, Rossi NP, Kahn DJ, Bushnell DL, Graham MM, Brown CK, Madsen MT. *Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in*

- potentially resectable nonsmall cell lung cancer?* *Ann Thorac Surg* 2002; 73(2): 394-401.
130. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL, Mortelmans LA. *Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases.* *Leuven Lung Cancer Group.* *Chest* 1997; 112(6): 1480-1486.
  131. Christensen ED, Harvald T, Jendresen M, et.al. *The impact of delayed diagnosis of lung cancer on the stage at the time of operation.* *Eur Cardio Thorac Sur* 1997; 12: 880-884.
  132. Jensen AR, Mainz J, Overgaard J. *Impact of delay on diagnosis and treatment of primary lung cancer.* *Acta Oncol* 2002; 41(2): 147-152.
  133. Robinson E, Mohilever J, Zidan J, Sapir D. *Delay in diagnosis of cancer. Possible effects on the stage of disease and survival.* *Cancer* 1984; 54(7): 1454-1460.
  134. United States Food and Drug Administration. *Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims.* Food and Drug Administration ed. Rockville, MD, USA.: 2006.
  135. Sanders C, Egger M, Donovan J, Tallon D, Frankel S. *Reporting on quality of life in randomised controlled trials: bibliographic study.* *BMJ* 1998; 317(7167): 1191-1194.
  136. Moinpour CM. *Measuring quality of life: an emerging science.* *Semin Oncol* 1994; 21(5 Suppl 10): 48-60.
  137. Gandek B, Ware JE, Jr., Aaronson NK, Alonso J, Apolone G, Bjorner J, Brazier J, Bullinger M, Fukuhara S, Kaasa S, Leplege A, Sullivan M. *Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment.* *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11): 1149-1158.
  138. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs.* *Med Care* 1993; 31(3): 247-263.
  139. McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD. *The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups.* *Med Care* 1994; 32(1): 40-66.
  140. Ware JE. *Measuring patients' views: the optimum outcome measure.* *BMJ* 1993; 306(6890): 1429-1430.
  141. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.* *Med Care* 1992; 30(6): 473-483.
  142. Aaronson NK., Ahmedzai S., Bergman B., et.al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology.* *J Nat Cancer Inst* 1993; 85: 365-376.



143. Apolone G, Filiberti A, Cifani S, Ruggiata R, Mosconi P. *Evaluation of the EORTC QLQ-C30 questionnaire: a comparison with SF-36 Health Survey in a cohort of Italian long-survival cancer patients.* Ann Oncol 1998; 9(5): 549-557.
144. Frost MH, Bonomi AE, Ferrans CE, Wong GY, Hays RD. *Patient, clinician, and population perspectives on determining the clinical significance of quality-of-life scores.* Mayo Clin Proc 2002; 77(5): 488-494.
145. Sloan JA, Frost MH, Berzon R, Dueck A, Guyatt G, Moinpour C, Sprangers M, Ferrans C, Cella D. *The clinical significance of quality of life assessments in oncology: a summary for clinicians.* Support Care Cancer 2006; 14(10): 988-998.
146. Symonds T, Berzon R, Marquis P, Rummans TA. *The clinical significance of quality-of-life results: practical considerations for specific audiences.* Mayo Clin Proc 2002; 77(6): 572-583.
147. Cortesi E, Gascon P, Henry D, Littlewood T, Milroy R, Pronzato P, Reinhardt U, Shasha D, Thatcher N, Wilkinson P. *Standard of care for cancer-related anemia: improving hemoglobin levels and quality of life.* Oncology 2005; 68 Suppl 1: 22-32.
148. Buccheri GF, Ferrigno D, Tamburini M, Brunelli C. *The patient's perception of his own quality of life might have an adjunctive prognostic significance in lung cancer.* Lung Cancer 1995; 12(1-2): 45-58.
149. Fielding R, Wong WS. *Quality of life as a predictor of cancer survival among Chinese liver and lung cancer patients.* Eur J Cancer 2007; 43(11): 1723-1730.
150. Ganz PA, Lee JJ, Siau J. *Quality of life assessment. An independent prognostic variable for survival in lung cancer.* Cancer 1991; 67(12): 3131-3135.
151. Justice AC, Aiken LH, Smith HL, Turner BJ. *The role of functional status in predicting inpatient mortality with AIDS: a comparison with current predictors.* J Clin Epidemiol 1996; 49(2): 193-201.
152. Tamburini M, Brunelli C, Rosso S, Ventafridda V. *Prognostic value of quality of life scores in terminal cancer patients.* J Pain Symptom Manage 1996; 11(1): 32-41.
153. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores.* J Clin Oncol 1998; 16(1): 139-144.
154. Blazeby JM, Brookes ST, Alderson D. *The prognostic value of quality of life scores during treatment for oesophageal cancer.* Gut 2001; 49(2): 227-230.
155. Chiarion-Sileni V, Del Bianco P, De Salvo GL, Lo RG, Romanini A, Labianca R, Nortilli R, Corgna E, Dalla PM, Lo PG, Ridolfi R. *Quality of life evaluation in a randomised trial of chemotherapy versus bio-chemotherapy in advanced melanoma patients.* Eur J Cancer 2003; 39(11): 1577-1585.
156. Jerkeman M, Aman P, Cavallin-Stahl E, Torlakovic E, Akerman M, Mitelman F, Fioretos T. *Prognostic implications of BCL6 rearrangement in uniformly treated patients with diffuse large B-cell lymphoma--a Nordic Lymphoma Group study.* Int J Oncol 2002; 20(1): 161-165.

157. Ringdal GI, Gotestam KG, Kaasa S, Kvinnsland S, Ringdal K. *Prognostic factors and survival in a heterogeneous sample of cancer patients*. Br J Cancer 1996; 73(12): 1594-1599.
158. Schmitt R. *Quality of life issues in lung cancer. New symptom management strategies*. Chest 1993; 103(1 Suppl): 51S-55S.
159. Balduyck B, Hendriks J, Lauwers P, Van Schil P. *Quality of life evolution after lung cancer surgery: a prospective study in 100 patients*. Lung Cancer 2007; 56(3): 423-431.
160. Mohan A, Singh P, Singh S, Goyal A, Pathak A, Mohan C, Guleria R. *Quality of life in lung cancer patients: impact of baseline clinical profile and respiratory status*. Eur J Cancer Care (Engl) 2007; 16(3): 268-276.
161. Helsing M, Bergman B, Thaning L, Hero U. *Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only. A multicentre randomised phase III trial*. Joint Lung Cancer Study Group. Eur J Cancer 1998; 34(7): 1036-1044.
162. Ganz PA, Figlin RA, Haskell CM, La Soto N, Siau J. *Supportive care versus supportive care and combination chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. Does chemotherapy make a difference?* Cancer 1989; 63(7): 1271-1278.
163. MAZEAU-WOYNAR V, Cerf N. *Survie attendue des patients atteints de cancers en France : Etat des lieux*. INCa 2010.
164. Giorgi R, Armanet A, Gouvernet J, Bonnier P, Fieschi M. *[Regression models for crude and relative survival: a comparative review]*. Rev Epidemiol Sante Publique 2005; 53(4): 409-417.
165. Molinié F, Danzon A, Hédelin G, Sauleau AE. *Poumon*. In: *Survie des patients atteints de cancer en France. Etudes des registres du réseau FRANCIM*. Paris: Springer, 2007, p.185-192.
166. Pfannschmidt J, Muley T, Bulzebruck H, Hoffmann H, Dienemann H. *Prognostic assessment after surgical resection for non-small cell lung cancer: experiences in 2083 patients*. Lung Cancer 2007; 55(3): 371-377.
167. Tanoue LT, Detterbeck FC. *New TNM classification for non-small-cell lung cancer*. Expert Rev Anticancer Ther 2009; 9(4): 413-423.
168. Chouaid C. *Critères d'évaluation des cancers broncho-pulmonaires. Quels critères économiques ?* Rev Mal Respir 2006; 23: 16S118-122.
169. Lejeune C, Alzahouri K, Woronoff-Lemsi MC, Arveux P, Bernard A, Binquet C, Guillemain F. *Use of a decision analysis model to assess the medicoeconomic implications of FDG PET imaging in diagnosing a solitary pulmonary nodule*. Eur J Health Econ 2005; 6(3): 203-214.
170. Ruoh-Fang Yen, Ming-Fang Yen, Tony Hsiu-Hsi Chen, et.al. *The Cost-utility Analysis of 18-Fluoro-2- Deoxyglucose Positron Emission Tomography in the Diagnosis of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma*. Acad Radiol 2009; 16: 54-60.

171. Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, Haseman MK, Hofer GA, Greiss HB, Myers RW, Lutrin CL. *Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging*. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(6): 1573-1581.
172. Daures JP, Delande G. *L'évaluation médico-économique: objectifs, méthodologie, limites*. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 1029-1031.
173. Alzahouri K, Velten M, Arveux P, Woronoff-Lemsi MC, Jolly D, Guillemin F. *Management of SPN in France. Pathways for definitive diagnosis of solitary pulmonary nodule: a multicentre study in 18 French districts*. *BMC Cancer* 2008; 8: 93.
174. Mathers CD, Loncar D. *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030*. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
175. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. *Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world*. *J Clin Oncol* 2006; 24(14): 2137-2150.
176. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, Molinie F, Danzon A, Bara S, Bouvier AM, Tretarre B, Binder-Foucard F, Colonna M, Daubisse L, Hedelin G, Launoy G, Le Stang N, Maynadie M, Monnereau A, Troussard X, Faivre J, Collignon A, Janoray I, Arveux P, Buemi A, Raverdy N, Schwartz C, Bovet M, Cherie-Challine L, Esteve J, Remontet L, Velten M. *Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005*. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008; 56(3): 159-175.
177. Gridelli C, Perrone F, Nelli F, Marinis F De. *Quality of life in lung cancer patients*. *Annals of Oncology* 2001; 12: S21-S25.
178. Vesselle H, Freeman JD, Wiens L, Stern J, Nguyen HQ, Hawes SE, Bastian P, Salskov A, Vallieres E, Wood DE. *Fluorodeoxyglucose uptake of primary non-small cell lung cancer at positron emission tomography: new contrary data on prognostic role*. *Clin Cancer Res* 2007; 13(11): 3255-3263.
179. Bossard N, Velten M, Remontet L, et.al. *Surveillances des cancers en France: Etats des lieux et perspectives en 2007*. *Bulletin épidémiologie hebdomadaire* 2007; 9 -10: 65-84.
180. Krupnick AS, Kreisel D, Hope A, Bradley J, Govindan R, Meyers B. *Recent advances and future perspectives in the management of lung cancer*. *Curr Probl Surg* 2005; 42(8): 540-610.
181. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. *Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship*. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(5): 584-594.
182. Dujon C, Azarian R, Petitpretz P. *[Long-term survivors of advanced non-small-cell lung cancer: characterisation and prognostic factors in a retrospective study.]*. *Rev Mal Respir* 2009; 26(9): 952-960.
183. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. *Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer*

- previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. Lung Cancer 2004; 43(2): 183-194.*
184. Aoki T, Tsuchida M, Hashimoto T, Saito M, Koike T, Hayashi J. *Quality of life after lung cancer surgery: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. Heart Lung Circ 2007; 16(4): 285-289.*
  185. Belani CP, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Mattson KV, Ramlau R, Szczesna A, Fidias P, Millward M, Fossella F. *Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life. A randomized controlled trial. Lung Cancer 2006; 53(2): 231-239.*
  186. Bloom JR, Petersen DM, Kang SH. *Multi-dimensional quality of life among long-term (5+ years) adult cancer survivors. Psychooncology 2007; 16(8): 691-706.*
  187. Bozcuk H, Dalmis B, Samur M, Ozdogan M, Artac M, Savas B. *Quality of life in patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer Nurs 2006; 29(2): 104-110.*
  188. Mohan A, Mohan C, Bhutani M, Pathak AK, Pal H, DAS C, Guleria R. *Quality of life in newly diagnosed patients with lung cancer in a developing country: is it important? Eur J Cancer Care (Engl) 2006; 15(3): 293-298.*
  189. Leplege A, Hunt S. *The problem of quality of life in medicine. JAMA 1997; 278(1): 47-50.*
  190. Osoba D. *Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology. J Clin Oncol 1994; 12(3): 608-616.*
  191. Young T, Maher J. *Collecting quality of life data in EORTC clinical trials--what happens in practice? Psychooncology 1999; 8(3): 260-263.*
  192. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L. *Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. BMJ 1992; 305(6846): 160-164.*
  193. Van Steen K, Curran D, Kramer J, Molenberghs G, Van Vreckem A, Bottomley A, Sylvester R. *Multicollinearity in prognostic factor analyses using the EORTC QLQ-C30: identification and impact on model selection. Stat Med 2002; 21(24): 3865-3884.*
  194. Cox DR. *Regression Models and life tables. J Royal Stat Soc 1972; 4: 187-220.*
  195. Hosmer DW, Lemeshow S, May S. *Assessment of Model Adequacy. In: Applied Survival Analysis. Regression Modeling of Time-to-Event Data. Wiley Interscience ed. Hoboken, New Jersey.: Badling JD, Cressie NAC, Fitzmaurice G Metal, eds, John Wiley & Sons, Inc., 2008, p.169-206.*
  196. Lee ET, Go OT. *Survival analysis in public health research. Annu Rev Public Health 1997; 18: 105-134.*
  197. Brown J, Thorpe H, Napp V, Fairlamb DJ, Gower NH, Milroy R, Parmar MK, Rudd RM, Spiro SG, Stephens RJ, Waller D, West P, Peake MD. *Assessment of quality of*

- life in the supportive care setting of the big lung trial in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005; 23(30): 7417-7427.*
198. Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis CR. *Quality of life in lung cancer patients: as an important prognostic factor. Lung Cancer 2001; 31(2-3): 233-240.*
  199. Sculier JP, Lafitte JJ, Paesmans M, Lecomte J, Alexopoulos CG, Van Cutsem O, Giner V, Efremidis A, Berchier MC, Collon T, Meert AP, Scherpereel A, Ninane V, Koumakis G, Vaslamatzis MM, Leclercq N, Berghmans T. *Chemotherapy improves low performance status lung cancer patients. Eur Respir J 2007; 30(6): 1186-1192.*
  200. Derogatis LR, Abeloff MD, Melisaratos N. *Psychological coping mechanisms and survival time in metastatic breast cancer. JAMA 1979; 242(14): 1504-1508.*
  201. Frick E, Tyroller M, Panzer M. *Anxiety, depression and quality of life of cancer patients undergoing radiation therapy: a cross-sectional study in a community hospital outpatient centre. Eur J Cancer Care (Engl) 2007; 16(2): 130-136.*
  202. Bottomley A, Efficace F. *Predicting survival in advanced cancer patients: is it possible with patient-reported health status data? Ann Oncol 2006; 17(7): 1037-1038.*
  203. Conroy T, Brédart A, Briançon S. *Valeur pronostique des mesures de qualité de vie en cancérologie. Rev Francoph Psycho-Oncologie 2005; 1: 23-28.*
  204. Lemonnier EF. *L'évaluation des technologies médicales. ADSP 2002; 39: 28-33.*
  205. Leclère J, Ollivier L, Dolbeault S, Neuenschwander S. *Dialogue entre le radiologue et le patient atteint d'un cancer. J Radiol (éditions Françaises) 2006; 87: 99-104.*

# ANNEXES

## 1. Productions scientifiques issues du programme TEP

### 1.1. Articles

Kazem Alzahouri, Michel Velten, Patrick Arveux, Marie-Christine Woronoff-Lemsi, Damien Jolly and Francis Guillemin. **Management of SPN in France. Pathways for definitive diagnosis of solitary pulmonary nodule: a multicentre study in 18 French districts.** *BMC Cancer* 2008, **8**:93

K. Alzahouri, C. Lejeune, M.-C. Woronoff-Lemsi, P. Arveux, F. Guillemin. **Clinical Cost-effectiveness analysis of strategies introducing FDG-PET into the mediastinal staging of non-small-cell lung cancer from the French healthcare system perspective.** *Radiology* 2005 **60**, 479–492.

Catherine Lejeune · Kazem Al Zahouri · Marie-Christine Woronoff-Lemsi, Patrick Arveux· Alain Bernard· Christine Binquet · Francis Guillemin. **Use of a decision analysis model to assess the medicoeconomic implications of FDG PET imaging in diagnosing a solitary pulmonary nodule.** *Eur J Health Econom* 2005 · **50**:203–214.

Catherine Lejeune, PhD; Marie J. Bismuth, MD; Thierry Conroy, MD; Catherine Zanni, MD; Pierre Bey, MD; Laurent Bedenne, MD; Jean Faivre, MD; Patrick Arveux, MD, PhD1; and Francis Guillemin, MD, PhD. **Use of a Decision Analysis Model to Assess the Cost-Effectiveness of 18F-FDG PET in the Management of Metachronous Liver Metastases of Colorectal Cancer.** *J Nucl Med* 2005; **46**:2020–2028.

Irawati Lemonnier, Cedric Baumann, Nicolas Jay, Kazem Alzahouri, Patrick Arveux, Damien Jolly, Catherine Lejeune, Michel Velten, Fabien Vitry, Marie-Christine Woronoff-Lemsi and Francis Guillemin. **Does the Availability of Positron Emission Tomography modify Diagnostic Strategies for Solitary Pulmonary Nodules? An Observational Study in France.** Publié: *BMC Cancer* 2009, **9**:139.

Irawati Lemonnier, Cedric Baumann, Damien Jolly, Patrick Arveux, Marie-Christine Woronoff-Lemsi, Michel Velten, Francis Guillemin. **Solitary Pulmonary Nodule: consequences for patient quality of life.** Publié: *Quality of Life Research*, 2011, 20:1:101-109. DOI 10.1007/s11136-010-9719-0.

## 1.2. Communications Orales

Alzahouri K, Lejeune C, Arveux P, Woronoff-Lemsi MC, Guillemin F. Modélisation médico-économique de la caméra TEP en cas de lymphome. **Société de Médecine de Nancy, "Evaluation en santé publique", Nancy, France, 6 février 2002.**

Lejeune C, Alzahouri K, Woronoff-Lemsi MC, Arveux P, Bernard A, Binquet C, Guillemin F. Analyse coût-efficacité de l'utilisation de la TEP comparée à l'utilisation de l'imagerie conventionnelle dans le diagnostic du nodule pulmonaire isolé. **Scanographie volumique multicoupe, Nancy, France, 7-8 octobre 2002.**

Alzahouri K, Lejeune C, Woronoff-Lemsi MC, Arveux P, Guillemin F. Analyse coût-efficacité de la tomographie par émission de positons pour le bilan d'extension médiastinale de cancer du poumon non à petites cellules. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*. 2004;52(S1):1S30. **Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF). Bordeaux, France. 15-17 septembre 2004.**

## 1.3. Communications Affichées

Alzahouri K, Martinet Y, Velten M, Quoix E, Woronoff-Lemsi MC, Jolly D, Arveux P, Guillemin F. La prise en charge du nodule pulmonaire isolé en France : une cohorte prospective. **1<sup>ière</sup> Journée de la Recherche Clinique du CHU de Nancy. Nancy, France. 11 janvier 2005.**

Alzahouri K, Velten M, Woronoff-Lemsi MC, Jolly D, Arveux P, Guillemin F. Les trajectoires de soins des patients ayant un nodule pulmonaire isolé : étude multicentrique dans 18 départements de l'inter-région Nord-Est. **2<sup>ième</sup> Journée de la Recherche Clinique du CHU de Nancy. Nancy, France janvier 2006.**

Lemonnier I, Baumann C, Jay N, Alzahouri K, Arveux P, Jolly D, Lejeune C, Velten M, Vitry F, Woronoff-Lemsi MC, Guillemin F. La tomographie par émission de positon (TEP) modifie t-elle la prise en charge diagnostique du nodule pulmonaire isolé (NPI) ? **2<sup>ième</sup> Conférence francophone d'épidémiologie clinique ADELFF. Nancy, France, 23-23 mai 2008.**

Lemonnier I, Baumann C, Jay N, Alzahouri K, Arveux P, Jolly D, Lejeune C, Velten M, Vitry F, Woronoff-Lemsi MC, Guillemin F. La tomographie par émission de positon (TEP) modifie t-elle la prise en charge diagnostique du nodule pulmonaire isolé (NPI) ? **2<sup>e</sup> Forum du Cancéropôle Grand Est, 17 octobre 2008 à Vittel, France.**

Lemonnier I, Baumann C, Vitry F, Arveux P, Jolly D, MC Woronoff-Lemsi, Velten M, Guillemin F. Le diagnostic du Nodule Pulmonaire Isolé (NPI) : Impact sur la qualité de vie (QV) des patients. **2<sup>e</sup> Forum du Cancéropôle Grand Est, 17 octobre 2008 à Vittel, France.**

Lemonnier I, Baumann C, Vitry F, Arveux P, Jolly D, MC Woronoff-Lemsi, Velten M, Guillemin F. Nodule Pulmonaire Isolé (NPI) : Impact sur la qualité de vie (QV) des patients. **3<sup>ième</sup> Conférence francophone d'épidémiologie clinique ADELFF, le 7 – 8 mai 2009, Fès, Maroc.**

Lemonnier I, Baumann C, Vitry F, Arveux P, Jolly D, MC Woronoff-Lemsi, Velten M, Guillemin F. Solitary Pulmonary Nodules: Consequences for patient quality of life. **ISOQOL 16th Annual Meeting, Sheraton New Orleans, New Orleans 28 – 31 October 2009, Louisiana, USA.**



## RESUME

**Introduction :** L'installation de caméras de Tomographie à Emission de Positons (TEP) a eu lieu en 2003 dans l'inter région Grand-Est de la France. Plusieurs études ont montré ses performances diagnostiques et ses bénéfices en évitant: des interventions de chirurgie exploratrice devenue inutile (thoracotomie aux séquelles douloureuses, laparotomie exploratrice), et certains examens complémentaires d'imagerie ou d'exploration fonctionnelle inutile.

**Objectifs :** 1) évaluer le changement des stratégies diagnostiques du Nodule Pulmonaire Isolé (NPI) et du Cancer du Poumon Non à Petites Cellules (CPNPC) induit par l'implantation de la TEP dans l'inter - région Grand - Est de la France ; 2) mesurer l'impact du changement sur la qualité de vie des patients atteints d'un NPI et d'un CPNPC ; et 3) étudier le rôle pronostique de la QV sur la survie des patients atteint d'un CPNPC.

**Méthodes :** Etude prospective multicentrique constituant 2 cohortes « Avant (2001 – 2002) » et « Après (2004 – 2005) » de l'implantation de la TEP. Ont été recueillis : les caractéristiques sociodémographiques des patients, clinique du NPI et du CPNPC, les examens diagnostiques et traitements réalisés jusqu'à 6 mois après la fin du bilan. Deux auto-questionnaires de QV (SF36 et QLQ C-30) ont été distribués à 3 et 6 mois après la fin du bilan diagnostique.

### Résultats :

1) Nous avons observé une diminution du nombre d'examen réalisés au cours du bilan diagnostique d'un NPI de 4 examens en phase avant à 3 en moyenne en phase après. Néanmoins, la fréquence des examens invasifs jugés évitables a posteriori pratiqués chez les patients ayant un NPI bénin n'était pas différente (47% phase avant versus 49% phase après). Un an après son installation, la TEP a été utilisée chez 11% des patients.

2) Les patients atteints d'un NPI et quelque soit sa nature, maligne ou bénigne, ont eu un score moyen de QV plus bas (-8 à -32 points,  $p < 0.001$ ) que celui mesuré dans la population générale française indépendamment du sexe et de l'âge. Les scores QV des patients ayant un NPI bénin se révélaient être statistiquement plus élevés que ceux des patients ayant un NPI malin, notamment dans les dimensions « fonctionnement social », « rôle physique » et « rôle émotionnel » (+10, +14 et +18 points respectivement,  $p = 0,02$  à  $0,04$ ).

3) Les bons scores en fonctionnement physique en SF-36 (HR=0.78 ; IC=0.68 – 0.90 ;  $p < 0.001$ ), et en la limitation due à l'état physique en QLQ-C30 (HR=0.53 ; IC=0.59 – 0.89 ;  $p = 0.003$ ) indiquant une bonne perception des patients sur leurs fonctionnement physique sont liés à une meilleure survie. Les symptômes élevés de constipation (HR=1.18 ; IC=1.005-1.38 ;  $p = 0.04$ ) en QLQ-C30, par contre, est lié à une mauvaise survie. Le sexe féminin est lié à une meilleure survie (HR=0.55 ; IC=0,33 – 0,94 ;  $p = 0,04$ ). Cependant, le stade III et IV du CPNPC est associé à une mauvaise probabilité de survie (HR=1,72 ; IC=1,16 – 2,57 ;  $p = 0,007$ ).

**Discussion/conclusion :** Les stratégies diagnostiques du NPI ont changé. L'impact de cette maladie, mesuré de façon subjective par la qualité de vie (QV) des patients peut indiquer certains domaines essentiels à améliorer dans sa prise en charge car une meilleure QV en oncologie broncho – pulmonaire est associée à une meilleure survie.

**Mots clefs :** Tomographie par Emission de Positons, Nodule Pulmonaire Isolé, Cancer du Poumon Non à Petites Cellules, Qualité de Vie

---

**Background:** The Positron Emission Tomography was installed in 2003 in the North-eastern region of France. Previous studies showed its diagnostic performance and its benefits in avoiding: surgical exploratory interventions proved to be unnecessary a posteriori (for example, thoracotomy or laparotomy with painful consequences), and certain complementary imaging tests or unnecessary functional explorations.

**Objectives :** 1) to evaluate changes in diagnostic strategies of Solitary Pulmonary Nodule (SPN) and Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) induced by the implantation of PET in the Northeastern region of France ; 2) to measure the impact of these changes on the health related quality of life (HRQoL) of patients with SPN and NSCLC; and 3) to study the prognostic role of the HRQoL on the survival of patients with NSCLC.

**Methodes:** An observational, prospective, multi-center design was applied. Two cohorts « Before (2001 – 2002) - After (2004 – 2005) » the PET implantation in the regions were settled up. Data collected included: patients' socio-demographic and clinical characteristics, the diagnostic tests and then treatments that were carried out during 6 months after the end of the diagnostic process. Two HRQoL questionnaires (the generic questionnaire SF-36 and the cancer specific one QLQ-C30) were distributed at 3 and 6 months after the end of the diagnostic process.

### Results:

1) The number of diagnostic tests of patients with SPN decreased significantly from a mean of 4 in the before-PET to 3 tests in the after-PET period. Meanwhile, there was not any difference of the frequency of invasive tests considered unnecessary a posteriori for patients with benign SPN (47% before-PET versus 49% after-PET period). One year after its installation, the PET was used in 11 % of diagnostic strategies. In 7.7% of cases it was used after the bronchoscopy.

2) A comparison of the QoL with that of the French general population revealed that patients with SPN, whatever the diagnosis, benign or malignant, had worse mean scores (-8 to -32 points,  $p < 0.001$ ) compared to the general population with similar age and sex. A difference of 24, 30 and 32 points were observed in the “physical functioning”, “emotional role” and “physical role” ( $p < 0.001$ ). The scores of patients with benign nodule were higher than those of malignant, especially on “social functioning”, “physical role”, and “emotional role” (+10, +14 and +18 points respectively,  $p = 0.02$  to  $0.04$ ).

3) Good scores on “physical functioning” of SF-36 (HR=0.78; CI=0.68 – 0.90;  $p < 0.001$ ) as well as “role functioning” of QLQ-C30 (HR=0.53; CI=0.59 – 0.89;  $p = 0.003$ ) were related to a better survival. Higher symptoms of constipation (HR=1.18; CI=1.005-1.38;  $p = 0.04$ ) in QLQ-C30 were associated to a worse one. While being a woman was associated to a better survival (HR=0.55 ; CI=0,33 – 0,94 ;  $p = 0,04$ ), the stage III and IV of the NSCLC was related to a lower one (HR=1,72 ; CI=1,16 – 2,57 ;  $p = 0,007$ ) .

**Conclusion:** The diagnostic strategies of SPN changed after PET was available for medical practice. This study showed the negative impact of SPN to patients' HRQoL. It indicates the domains in which health practitioners could interfere in order to improve the management of these diseases, because this study confirmed previous studies in pulmonary oncology, that patients' QoL is related to the survival.

**Keywords:** Positrons Emission Tomography, Solitary Pulmonary Nodule, Non Small Cell Lung Cancer, Quality of Life.