

Intérêts et limites de la tomographie par émission de positons au ¹⁸FDG dans le bilan d'extension des cancers pulmonaires non à petites cellules.

Denis MARIANO-GOULART, Service central de médecine nucléaire. CHRU Lapeyronie.
371, avenue du doyen Gaston Giraud. 34295 Montpellier Cedex 5.

L'article¹ publié en août 2011 par GE Darling et son équipe dans le "Journal of Thoracic Oncology" est instructif à plus d'un titre. Le ton lapidaire et volontairement provocateur de la dernière phrase de cette publication ne peut qu'éveiller l'intérêt du clinicien. Citons le: "Il est important d'observer qu'environ 3 500 patients aux Etats-Unis et 385 patients au Canada se seraient vus refuser une résection potentiellement curative sur la base d'une stadification non invasive par TEP-TDM uniquement pour cette année". Une nouvelle technologie d'imagerie qui se développe depuis plus de dix ans avec des taux de croissance annuels de l'ordre de 10% et dont tous les référentiels insistent sur l'apport clinique essentiel en particulier en oncologie pulmonaire serait donc mal utilisée au point d'aboutir à de tels effets dramatiques ? Il peut être utile, avant de tirer des conclusions aussi définitives, de se pencher un peu plus sur cette étude, sur les méta-analyses publiées par ailleurs sur le sujet, et sur les limites bien connues de la TEP-TDM au ¹⁸FDG.

Tout l'argumentaire de GE Darling repose sur une valeur prédictive positive de la TEP-TDM au ¹⁸FDG évaluée dans son étude à 64% dans le cadre du bilan d'extension ganglionnaire des cancers pulmonaires non à petites cellules (CNPC). Rappelons que cette valeur prédictive positive (VPP) correspond à la probabilité de présenter un CNPC stade N2 ou N3 sachant qu'un au moins un ganglion associé à ce diagnostic présente une hyperfixation du glucose. Cette valeur très basse de VPP conduit à un taux de faux positif, probabilité d'avoir une maladie opérable sachant que le TEP conduirait à récuser la chirurgie très élevé, de 1-VPP=36%. Or dès le début de son article, GE Darling précise que lors du diagnostic d'un CNPC, seulement 25% des patients sont opérables, population parmi laquelle environ 20% des patients en stade I et 40% de ceux en stade II étaient en réalité porteurs d'une maladie métastatique non diagnostiquée initialement. Au moment du diagnostic d'un CNPC, la prévalence d'une maladie inopérable est donc supérieure à 80%. Ce point est essentiel car le théorème de Bayes stipule que la VPP d'un test dépend fortement de la prévalence de la pathologie recherchée. Dans notre cas il s'agit de la prévalence d'un CNPC non opérable. Or dans la population étudiée par GE Darling, cette prévalence n'est que de 20 patients sur 149, soit 13% seulement. On est très loin des 80% observés en routine clinique. Si l'on utilisait les valeurs de sensibilité et de spécificité issues de cette même étude, mais que l'on remplaçait la prévalence très basse utilisée par la valeur réaliste de 80%, on trouverait une VPP égale à 98%, soit seulement 2% de patients récusés à tort pour une chirurgie curative... Un autre facteur, moins important que la prévalence limite aussi la portée des résultats de GE Darling. Il s'agit de l'effectif limité de sa population qui conduit, même si la prévalence de 13% était acceptable, à un intervalle de confiance très large, de 43% à 80% pour son estimation de la VPP. En conséquence, les valeurs prédictives obtenues par GE Darling sur la population qu'il a étudiée dans cet article ne sauraient être généralisées à la population des patients effectivement pris en charge dans les unités de soin en onco-pneumologie, et sa conclusion alarmiste n'est pas fondée.

Il reste que le problème soulevé est essentiel : les conséquences d'une TEP-TDM faussement positive sur des ganglions qui conduiraient à renoncer à tort à une solution chirurgicale sont

majeures et cette éventualité doit être évitée dans toute la mesure du possible. La très grande majorité des études et méta-analyses^{2,3} publiées sur les performances de la TEP au ¹⁸FDG dans le bilan d'extension ganglionnaire des CNPC rapportent des valeurs de sensibilité, de spécificité, des valeurs prédictives positive et négative respectivement de 79%, 91%, 90% et 93%. Les trois études^{4,5,6} citées par DE Darling dans sa discussion et qui rapportent des VPP bien plus basses sont fondées sur des populations où les CNPC inopérables ne constituaient de nouveau que 8 à 26% des effectifs.

Bien qu'imparfait, le taux de faux positifs de 10% du TEP au ¹⁸FDG dans le bilan d'extension ganglionnaire des CNPC est bien meilleur que celui obtenu sur des arguments de tomодensitométrie seuls (la probabilité d'observer un ganglion non métastatique sachant que celui-ci correspond à une adénomégalie supracentimétrique à la TDM est de 40%⁷). Ces constatations ont conduit tous les pays industrialisés à considérer le TEP-TDM comme un standard dans cette indication^{8,9}. Les faux positifs de la TEP au ¹⁸FDG sont facilement expliqués par la nature même du vecteur, le glucose, utilisé dans ce type de scintigraphie. Une imagerie TEP au ¹⁸FDG est une représentation du métabolisme du glucose et pas un marqueur spécifique de tout cancer. Ce métabolisme peut être augmenté dans les tissus cancéreux à fort index mitotique certes, mais aussi dans toute pathologie inflammatoire ou infectieuse (par augmentation de nombre de récepteurs membranaires au glucose) ou par un phénomène ischémique (par inhibition de la rétroaction négative de l'adénosine triphosphate sur une des enzymes clés de la glycolyse, la phosphofructokinase). Une hyperplasie folliculaire, un granulome épithélioïde, une pneumoconiose, une anthracose, toute cause d'inflammation peuvent ainsi entraîner un hypermétabolisme du glucose, donc des faux positifs dans le cadre d'un diagnostic de cancer. L'apport principal de l'article de GE Darling peut être dans l'affirmation renouvelée qu'une imagerie TEP au ¹⁸FDG, de part la nature très peu spécifique de ce vecteur, ne saurait être considérée comme un étalon or dans quelque indication oncologique que ce soit. Si le risque de faux négatifs (de l'ordre de 7%) est relativement faible, très nettement inférieur à celui de la tomодensitométrie X (21%) et du même ordre que celui de la médiastinoscopie (10%), le taux de faux positifs en revanche doit être minimisé au mieux compte tenu des conséquences de telles erreurs diagnostiques. Dans ce domaine comme dans bien d'autres, la solution optimale repose actuellement dans une discussion au cas par cas, au sein de réunions de concertation pluridisciplinaires, de la conduite à tenir devant un ganglion médiastinal hypermétabolique susceptible de changer la stratégie thérapeutique d'un CNPC. On y discutera en particulier le contexte clinique du patient, la probabilité d'une fixation infectieuse ou inflammatoire. L'aspect tomодensitométrique du ganglion en cause, en particulier sa densité, la présence éventuelle de calcifications pourront également orienter la décision, sans toutefois attacher trop d'importance à la taille du ganglion^{10,11} (21% de faux négatifs en TDM). Si l'éventualité d'une fixation inflammatoire du glucose ne peut pas être raisonnablement exclue et qu'un doute persiste sur une hyperfixation ganglionnaire susceptible de récuser une chirurgie, mais dans ces cas seulement, une vérification histologique s'impose.

BIBLIOGRAPHIE

¹Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. Darling GE, et al. J Thorac Oncol. 2011; 6(8):1367-72.

² Metastases from non-small cell lung cancer: Mediastinal staging in the 1990s- meta-analytic comparison of PET and CT. Dwamena BA, et al. Radiology 1999;213: 530-536

³Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Gould MK, et al. *Ann Intern Med.* 2003;139(11):879-92.

⁴Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. Hwangbo B, et al. *Chest.* 2009 May;135(5):1280-7.

⁵Reliability of positron emission tomography-computed tomography in identification of mediastinal lymph node status in patients with non-small cell lung cancer. Sanli M, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(5):1200-5.

⁶Advances in positron emission tomography technology have increased the need for surgical staging in non-small cell lung cancer. Lee BE, et al. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(3):746-52.

⁷ Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. Antoch G, et al. *Radiology* 2003; 229: 526-533.

⁸Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. Fletcher JW, et al. *J Nucl Med.* 2008;49(3):480-508.

⁹2002 Standards, Options and Recommendations for the use of [18F]-FDG (PET-FDG) in cancerology. *Bull Cancer.* 2003 Feb;90 Spec No:S1-109. Bourguet P; Groupe de Travail SOR.

¹⁰Positron emission tomography. Brain tumors and lung cancer. Hagge RJ, et al. *Radiol Clin N Am* 2001; 39: 871-881

¹¹Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [18F] FDG positron emission tomography (PET). Guhlmann A, et al. *Thorax* 1997; 52: 438-441