

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

THESE N°149

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

qualification en : PNEUMOLOGIE

par

Bénédicte ROUAULT - BONNET

née le 16 août 1981 à Lagny-sur-Marne (77)

présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2009

EVALUATION DU STAGING GANGLIONNAIRE MEDIASTINAL PRE-OPERATOIRE

PAR LE TEP-SCAN HYBRIDE AU ¹⁸FDG CHEZ LES PATIENTS

ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

Président : Monsieur le Professeur MAGNAN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur PERIGAUD

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
MOTS CLEFS	3
ABREVIATIONS	4
RESUME.....	5
ABSTRACT	6
INTRODUCTION.....	7
PATIENTS ET METHODES	8
RESULTATS	11
DISCUSSION	12
LIMITATION DE L'ETUDE.....	16
CONCLUSION	17
Figure 1 : anatomie et nomenclature des chaines ganglionnaires thoraciques.....	18
Tableau 1: caractéristiques des patients	19
Graphique 1: courbes ROC des SUV max ganglion, SUV max ganglion / médiastin, SUV max ganglion / tumeur.....	20
Tableau 2 : caractéristiques des sites positifs au Tep-scan	21
Tableau 3 : caractéristiques des faux négatifs au Tep-scan.....	22
Tableau 4: étude des vrais positifs (analyse univariée).....	23
Tableau 5: étude des faux négatifs (analyse univariée).....	24
Graphique 2 : comparaison des faux négatifs et des vrais positifs.....	25

MOTS CLEFS

Tep-scan

Cancer bronchique non à petites cellules

Staging médiastinal

KEY WORDS

PET-CT-FDG

Non-small cell lung cancer

Mediastinal staging

ABREVIATIONS

Tep-scan : tomographie par émission de positons couplée au scanner ou Tep-scan hybride au ^{18}F FDG

^{18}F FDG : ^{18}F -fluorodesoxyglucose

MBq : MegaBequerel

SUV : standardized uptake value

Max : maximale

Classification TNM : classification "Tumor Nodal Metastase"

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

ROC : Receiver Operative Curve

IC : intervalle de confiance

RESUME

OBJECTIFS

Le staging ganglionnaire médiastinal pré-opératoire par le Tep-scan hybride au ¹⁸FDG est imprécis lorsqu'un seuil de SUV (standardized uptake value) max à 3 est utilisé. Le but de l'étude a été de déterminer un critère d'analyse plus pertinent afin d'améliorer la précision du Tep-scan dans ce staging ganglionnaire médiastinal.

METHODES

Les ganglions médiastinaux de 100 patients opérés d'un cancer bronchique non à petites cellules ont été analysés en pré-opératoire par un Tep-scan au ¹⁸FDG. La SUV max a été déterminée pour chaque site ganglionnaire classé selon l'American Thoracic Society mapping system, ainsi que la SUV max tumorale et médiastinale. Trois critères d'analyse du Tep-scan ont été retenus : la SUV max ganglion, le rapport SUV max ganglion / SUV max tumeur et le rapport SUV max ganglion / SUV max médiastin. Les résultats du Tep-scan analysé à l'aide de ces 3 critères ont été comparés à l'analyse histologique des ganglions médiastinaux prélevés au cours du curage ganglionnaire chirurgical. Le critère permettant d'obtenir le pourcentage de sites ganglionnaires bien classés le plus élevé a été retenu.

RESULTATS

L'analyse du Tep-scan à l'aide de ces 3 critères est équivalente. Un seuil de SUV max à 5,9 permet d'obtenir la meilleure précision pour ce critère : la sensibilité et la spécificité du Tep-scan sont respectivement de 31,8 et 97,4%. Les valeurs prédictives positives et négatives sont de 77,8 et 83,5%. L'envahissement médian des ganglions faux négatifs et vrais positifs est respectivement de 3 et 13 mm (p=0,0011).

CONCLUSION

La précision du Tep-scan est améliorée lorsqu'un seuil de SUV max ganglion à 5,9 est retenu pour l'analyse des ganglions du médiastin des patients opérables. Lorsque la SUV max ganglion est supérieure ou égale à 5,9, il est nécessaire de réaliser un staging ganglionnaire invasif. Lorsque la SUV max ganglion est inférieure à 5,9, les patients peuvent être opérés sans staging ganglionnaire invasif.

ABSTRACT

BACKGROUND

The use of FDG-PET-CT to determine the mediastinal lymph node staging in patients with proven or suspected non-small cell lung cancer is not efficient with a maxSUV of 3. We wanted to improve it with a best criteria of analysis.

METHODS

Mediastinal nodes of 100 patients who underwent a surgical treatment had a preoperative analysis with a FDG-PET-CT.

We determined maxSUV (standardized uptake value) for each nodal station according to the American thoracic society mapping system. MaxSUV of mediastinal lymph nodes was compared to the ratio of maxSUV of the mediastinal lymph node to maxSUV of the primary tumor and to the ratio of maxSUV of the mediastinal node to maxSUV of the mediastin in order to obtain the best accuracy. The standart reference was the histopathological assessment of node stage.

RESULTS

The analysis of FDG-PET-CT with those 3 criteria is the same. With a maxSUV of 5.9, the FDG-PET-CT sensibility and specificity are respectively 31.8 and 97.4%. The positive and negative predictive values are respectively 77.8 and 83.5%. Median invasion of false-negative and true-positive nodes is 3 and 13 mm respectively (p=0.0011).

CONCLUSION

When a 5.9 maxSUV cut off is used, the accuracy for FDG-PET-CT increases. When the maxSUV is equal or superior to 5.9, an invasive staging is necessary. When it is inferior, patients can have a surgical treatment without invasive staging.

INTRODUCTION

Le staging ganglionnaire médiastinal est fondamental dans le bilan d'extension d'un patient atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules opérable. En effet, nous savons que lorsque les ganglions médiastinaux homolatéraux (N2) sont envahis, la différence de survie entre le traitement médical et le traitement chirurgical est faible [1]. Ainsi, déterminer le statut de ces ganglions médiastinaux permet d'adapter au mieux le traitement de ces patients.

Actuellement, le staging ganglionnaire des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules se base sur le Tep-scan hybride au ^{18}F FDG. L'analyse de ce Tep-scan se fait essentiellement à l'aide de la SUV max ganglion [2, 3]. Les données de la littérature montrent que la sensibilité et la spécificité de cet examen dans l'analyse des ganglions thoraciques sans distinguer les ganglions médiastinaux (N2) des ganglions intra-pulmonaires (N1) sont généralement supérieurs à 80% [4, 5]. Cependant, peu d'études ont montré l'intérêt du Tep-scan spécifiquement dans le staging ganglionnaire médiastinal pré-opératoire.

Dans ce contexte, nous avons montré dans une étude préliminaire [6] que la sensibilité était faible (40%) et la spécificité était élevée (85%) lorsqu'un seuil de SUV max à 3 était retenu. Nous avons donc poursuivi cette étude afin d'optimiser l'utilisation du Tep-scan dans l'évaluation des atteintes ganglionnaires médiastinales. Nous avons souhaité comparer différents critères d'analyse et trouver un seuil optimal pour le plus pertinent.

PATIENTS ET METHODES

Cette étude s'est déroulée de juin 2006 à avril 2009. Cent huit patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules traités chirurgicalement ont eu en pré-opératoire un Tep-scan hybride au ^{18}F FDG. Huit patients ont été exclus en raison d'un délai supérieur à 60 jours entre la réalisation du Tep-scan et la chirurgie. L'âge médian est de 60 ans. Quarante-vingt-un hommes et 19 femmes ont été inclus. La décision de prise en charge chirurgicale première a été prise en réunion de concertation pluridisciplinaire en tenant compte des résultats du Tep-scan. Les classifications TNM basées sur le scanner et le Tep-scan comprenaient des T1-4, N0-3 et M0-1. Une médiastinoscopie a été réalisée chez 2 patients afin d'éliminer une atteinte N3. Une métastasectomie a été réalisée chez 2 patients avant la chirurgie thoracique. Une chimiothérapie néo-adjuvante a été délivrée chez 2 patients. Les données cliniques, paracliniques, opératoires et anatomopathologiques ont été recueillies de façon prospective, mais elles ont été analysées rétrospectivement.

Tep-scan hybride au ^{18}F FDG

- Examen tomodensitométrie

Le scanner utilisé pour l'analyse de l'étude est un scanner 4 barettes (couplé à la tomographie par émission de positons ou tep). Les coupes sont distancées de 5 mm. Il n'y a pas eu d'injection de produit de contraste.

Les données ont été analysées par un médecin nucléaire et un pneumologue avec l'aide d'un radiologue en cas de besoin. Cette analyse s'est faite sans les données du Tep.

On a précisé la présence d'une pneumopathie. La largeur petit axe du ganglion le plus volumineux de chaque site médiastinal a été mesurée. Lorsqu'aucun ganglion n'était visualisé, il était considéré comme non mesurable. Les sites médiastinaux ont été définis selon l'American Thoracic Society mapping system [7] (figure 1).

- Tep-scan

L'examen était réalisé sur un Tep-scanner (Discovery LS General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI). Les patients étaient à jeun plus de 6 heures avant l'acquisition des

images de Tep-scan et la glycémie devait être inférieure à 7 mmol/l lors de l'injection intraveineuse de 310 à 450 MBq (5 à 7 MBq/kg) de ¹⁸FDG. L'injection était suivie d'une période de repos d'environ 60 minutes dans une pièce calme. Aucun traitement myorelaxant n'a été administré. Les patients respiraient normalement lors de l'acquisition des images de Tep et scanner, en décubitus dorsal, bras au-dessus de la tête. L'acquisition s'étendait du cuir chevelu à la partie proximale du fémur. La Tep était acquise en mode 2D et reconstruite en algorithme OSEM (ordered subset expectation maximization) à l'aide des données de scanner pour la correction d'atténuation.

Les données ont été analysées par un médecin nucléaire et un pneumologue. Les SUV maximales tumorale, de chaque site ganglionnaire et du médiastin ont été mesurées. L'indice de fixation tumorale mesuré appelé SUV (Standardized Uptake Value) correspond au taux de ¹⁸FDG (MBq/ml) rapporté à la dose injectée et au poids du patient en Kg [8]. La SUV maximale de la lésion tumorale ou du site ganglionnaire correspond à la coupe transversale où l'activité mesurée par la Tep à l'intérieur de la tumeur ou du site ganglionnaire est la plus élevée. La SUV maximale du médiastin a été mesurée sur une région vasculaire en dehors des aires ganglionnaires. On a défini 3 paramètres quantitatifs : SUV max ganglion [3, 9], rapport SUV max ganglion / SUV max médiastin et rapport SUV max ganglion / SUV max tumeur [10].

Chirurgie

Tous les patients ont eu une chirurgie d'exérèse pulmonaire. Elle consistait en une résection atypique, une lobectomie, bilobectomie ou une pneumonectomie en fonction du bilan pré et per-opératoire. Soixante-six lobectomies ont été réalisées dont 2 avec résection atypique, 5 bilobectomies et 28 pneumonectomies. Un curage médiastinal lymphoganglionnaire extensif a été réalisé systématiquement. Ce curage concernait les sites 2R, 3a, 4R, 7, 8, 9 du côté droit et 3a, 3p, 5, 6, 7, 8, 9 du côté gauche lorsque ces ganglions existaient.

Tous les ganglions prélevés ont été inclus en totalité et analysés par un anatomo-pathologiste expérimenté. L'étude immuno-histochimique a été laissée à la discrétion de l'anatomo-pathologiste. Lorsqu'un site ganglionnaire était métastatique, le ganglion le plus envahi était sélectionné et le plus grand diamètre (grand axe) de cet envahissement était mesuré [11]. L'histologie a été déterminée en fonction de la classification OMS 2004. Le pTNM a été déterminé d'après la classification de Mountain 97 [7].

Statistiques

L'unité d'analyse a été le site ganglionnaire, mais l'unité d'intérêt a été le patient.

Les comparaisons des courbes ROC ont utilisé la méthode non paramétrique de DeLong. Pour chacun des paramètres analysés, un seuil a été déterminé à l'aide de courbes ROC. Ce seuil permet d'obtenir la précision la plus élevée pour chaque paramètre (nombre de sites bien classés / nombre total de sites) [12].

Les comparaisons des médianes des groupes d'intérêt à deux modalités portant sur les variables quantitatives ont été effectuées grâce au test de Wilcoxon (ou de Kruskal-Wallis si plus de 2 groupes). Les comparaisons des proportions des groupes d'intérêt portant sur les variables qualitatives ont été effectuées grâce au test du Chi² de Pearson (ou du test exact de Fisher en cas de petits effectifs).

L'analyse multivariée de l'étude des vrais positifs et celle des faux négatifs a été faite grâce à la régression logistique binaire, avec confirmation de la robustesse de la significativité par 5000 permutations bootstrap du fait du nombre relativement peu important de patients.

RESULTATS

L'ensemble des données démographiques, opératoires et histologiques est résumé dans le tableau 1.

Le graphique 1 compare les courbes ROC des 3 paramètres analysés (SUV max ganglion, SUV max ganglion / SUV médiastin, SUV max ganglion / SUV tumeur). Il n'y a pas de différence significative entre ces 3 rapports ($p=0,91$).

Les seuils retenus pour obtenir le pourcentage de sites bien classés le plus élevé sont 5,9 pour la SUV max ganglion, 2,54 pour le rapport SUV max ganglion / SUV max médiastin et 1,04 pour le rapport SUV max ganglion / SUV max tumeur. Les spécificité, sensibilité, VPP et VPN pour la SUV max ganglion avec un seuil de 5,9 sont alors respectivement de 97,4%, 31,8%, 77,8% et 83,5%.

Avec le seuil de SUV max ganglion de 5,9, seuls 2 sites sont faux positifs au Tep-scan, avec des lésions inflammatoires histologiques. Huit des 12 vrais positifs et 7 des 24 faux négatifs ont des ganglions de plus de 10 mm au scanner (tableaux 2 et 3).

La taille du ganglion au scanner est un paramètre associé à la survenue d'un vrai positif (tableau 4). L'analyse n'a pas été faite pour les faux positifs étant donné leur faible nombre. Les faux négatifs ne sont pas liés à un pourcentage élevé d'envahissement tumoral par un contingent bronchiolo-alvéolaire. Le délai médian entre le Tep-scan et la chirurgie n'est pas associé à la survenue d'un faux négatif (tableau 5). Soixante-quinze pourcent des ganglions faux négatifs ont un envahissement métastatique ganglionnaire histologique de moins de 10 mm avec une médiane à 3 mm. Pour 75% des vrais positifs cet envahissement est de plus de 10 mm avec une médiane à 13 mm (graphique 2) ($p=0,0011$).

DISCUSSION

Notre étude montre qu'un seuil de SUV max à 5,9 permet d'obtenir la meilleure précision du Tep-scan dans le staging ganglionnaire médiastinal de patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules opérables. L'analyse du Tep-scan à l'aide des rapports SUV max ganglion / SUV max médiastin et SUV max ganglion / SUV max tumeur ne semble pas augmenter la précision du staging ganglionnaire médiastinal.

Le Tep-scan est un examen recommandé dans le bilan d'extension des cancers bronchiques non à petites cellules [13], permettant notamment de révéler des métastases non détectées par le bilan d'extension classique [14, 15]. En revanche, le bénéfice apporté dans le staging ganglionnaire (N) de ces cancers est moins évident. La majorité des études [4, 5] détermine la précision du Tep-scan dans l'analyse des ganglions thoraciques, sans distinguer les ganglions médiastinaux (N2) des ganglions intra-pulmonaires (N1). La sensibilité et la spécificité du Tep-scan dans ces études est généralement de plus de 80%. Peu d'études analysent spécifiquement la sensibilité et la spécificité du Tep-scan dans le staging des ganglions médiastinaux dont la connaissance peut modifier radicalement la prise en charge des patients à qui l'on peut proposer un traitement néo-adjuvant [16] à la chirurgie ou encore un traitement uniquement médical [1].

Les résultats préliminaires obtenus dans notre étude incluant 51 patients [6] ont montré que le nombre de faux positifs est élevé quand on utilise un seuil de SUV max supérieur à 3, ce qui implique de réaliser fréquemment un staging ganglionnaire médiastinal invasif avant décision chirurgicale. L'essentiel des faux négatifs n'est cependant pas modifié par le seuil choisi. Nous avons donc poursuivi l'inclusion des patients afin de déterminer un seuil et un critère plus pertinents permettant de bien classer un maximum de sites ganglionnaires et donc de diminuer au maximum le nombre de faux positifs et de faux négatifs.

Le Tep-scan est analysé au niveau médiastinal de manière qualitative ou quantitative à l'aide de la SUV. La SUV max a comme avantage d'être reproductible d'un lecteur à un autre avec une variabilité de 3% [8]. Différentes études publiées s'appuient sur la SUV max pour

interpréter les ganglions thoraciques [3], en considérant souvent un ganglion avec une SUV max supérieure à 2,5 suspect d'être envahi [17, 18]. Bryant et al [10] ont affiné ce seuil à 5,3 (à partir d'une population de ganglion avec des SUV max supérieures à 2,5) alors que Tournoy et al [3] ont retenu un seuil de 2,9. En analysant l'ensemble des ganglions médiastinaux de patients opérables sur les données du Tep-scan voire d'une exploration invasive complémentaire, nous aboutissons au seuil de 5,9. Nous obtenons ainsi une spécificité de 97,3% avec seulement deux patients faux positifs. Ce seuil se rapproche de celui trouvé par Bryant et al en 2006 [10], et est corrélé avec l'impression clinique que nous avons avant de débiter cette étude.

Cependant la SUV max présente comme difficulté de ne pas être complètement reproductible d'un appareil à un autre, d'où la question de l'utilisation d'un rapport de SUV. Tournoy et al [3] a comparé la SUV max ganglionnaire avec le rapport SUV ganglion / SUV max hépatique aboutissant à une même précision. Cerfolio et al. [18] a analysé le rapport SUV max ganglion / SUV max tumorale aboutissant au seuil de 0,56 avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 72% (étude multicentrique). Nous avons décidé d'analyser le rapport SUV max ganglion / SUV max tumorale ainsi que le rapport SUV max ganglion / SUV max médiastin afin d'abolir la différence inter-appareil. Aucun de ces rapports ne se distingue significativement de la SUV max ganglion, ce qui est corrélé à l'étude de Cerfolio et al. [18]. Cependant, le seuil du rapport SUV max ganglion / SUV max tumeur de 1,04 diffère de celui trouvé par Cerfolio et al. (0,56) [18]. Cela tient probablement de la population étudiée dans l'étude de Cerfolio et al. [18] qui comprend des patients dont les ganglions ont tous des SUV max supérieures à 2,5 suggérant une atteinte N2 alors que nous avons sélectionné une population de patients que l'on souhaitait opérer, donc avec un minimum d'atteinte N2.

En définitive, nous avons retenu la SUV max ganglion pour analyser le Tep-scan au niveau médiastinal par simplicité de méthode d'analyse quotidienne. En effet, bien qu'identique statistiquement, l'analyse des rapports demande de la part du médecin nucléaire une analyse complémentaire qui n'apporte finalement pas d'information supplémentaire.

En analysant les données du Tep-scan avec le seuil de 5,9, le diamètre grand axe de l'envahissement tumoral des ganglions faux négatifs est en moyenne de 3 mm. Or, le Tep-scan utilisé pour cette étude a un seuil de détection à 6 mm, ce qui explique qu'on ne détecte pas la

majorité de ces ganglions. L'essentiel des faux négatifs dépend donc de la résolution du Tep-scan. Quatre ganglions faux négatifs avaient un envahissement supérieur à 6 mm, mais ils étaient au contact de la tumeur. L'équipe d'Al-Sarraf et al [17] a montré que la situation hilare des tumeurs rend la distinction entre la tumeur et l'extension ganglionnaire adjacente difficile. Un ganglion de 10 mm était constitué de 50% de nécrose. Trois ganglions avec un envahissement de 9, 10 et 15 mm (mesurant respectivement sur le scanner 15,4, 5 et 7,8 mm) et des SUV max de 1,2 et 1 n'ont pas été détectés. Ils n'auraient pas été détectés quel que soit le seuil choisi. Les 2 ganglions dont les SUV sont de 3,8 et 3,9 n'auraient pas été faux négatifs avec un seuil plus bas, mais au détriment d'un nombre de faux positifs plus élevé.

On note que les 2 sites faux positifs sont atteints de lésions d'empoussiéage, de nodules fibronécrotiques et d'hyperplasie folliculaire, sans lésions d'histiocytose, ce qui se retrouve habituellement. Cependant, Bryant et al [10] a déjà évoqué le fait que ce facteur pouvait dépendre de l'origine géographique des patients.

Les vrais positifs sont tous liés à un envahissement des ganglions médiastinaux qui dépasse largement le seuil de résolution du Tep-scan. Un patient comportait un site 2R positif au Tep-scan alors que l'atteinte métastatique mesurait seulement 2 mm de grand axe. Ce site a été prélevé au sein d'un bloc 2R-4R probablement mal repéré d'où la discordance anatomopathologique. Suite à cette réflexion, le curage des sites 2R et 4R a été fait séparément.

Quel que soit le seuil de SUV max, la sensibilité du Tep-scan sera faible puisque la majorité des faux négatifs est à la limite du seuil de résolution du Tep-scan. En revanche, les études qui évaluent le staging ganglionnaire médiastinal par le Tep-scan d'une cohorte de patients opérables et non opérables [3, 10] obtiennent des sensibilités et des spécificités de plus de 80%. Pour les patients non opérables qui ont une maladie plus avancée, l'envahissement des ganglions dépasse généralement le seuil de résolution (5-6mm) du Tep-scan, ce qui diminue le nombre de faux négatifs. Ainsi, la sensibilité dans ces études est nécessairement supérieure à celle retrouvée dans une cohorte de patients opérés.

Différentes études montrent l'importance de la taille des ganglions au scanner pour interpréter le Tep-scan [19, 20]. Pour les ganglions de 10 à 15 mm de petit axe au scanner et négatifs au Tep la probabilité d'être N2 est de 5%, alors qu'elle est de 21% pour les ganglions

de plus de 16 mm [19]. Nous avons observé que plus les ganglions étaient augmentés de taille, plus ils pouvaient être vrais positifs : on retrouve donc les résultats précédents de la littérature. Cependant, nos 2 sites faux positifs ont des ganglions de 15 et 24 mm de diamètre petit axe au scanner probablement du fait de l'envahissement de ces ganglions par des lésions liées à l'empoussiéage, comme l'hyperplasie folliculaire ou les nodules fibronécrotiques. Un patient avec un ganglion médiastinal supra-centimétrique positif au Tep-scan est donc très suspect d'être N2 mais peut également être inflammatoire. Une exploration invasive pour analyse anatomopathologique doit être réalisée afin de limiter le risque de ne pas opérer un patient avec des lésions ganglionnaires médiastinales inflammatoires. Grâce au seuil de SUV choisi, le nombre de ces explorations est faible.

En pratique, l'attitude que nous adoptons dans notre centre après cette étude est de réaliser une exploration invasive chez les patients dont les ganglions médiastinaux ont une SUV max supérieure ou égale à 5,9, afin de ne pas méconnaître des lésions purement inflammatoires. Les patients dont la SUV max est inférieure à 5,9 seront opérés d'emblée, avec un risque qu'il existe un envahissement des ganglions médiastinaux a priori de moins de 10 mm et ce d'autant que leur petit axe au scanner est inférieur à 10 mm.

LIMITATION DE L'ETUDE

Notre étude est monocentrique et a été réalisée sur un seul appareil de Tep-scan. Les variations de SUV entre appareils et centres ne sont donc pas prises en compte. La pertinence du seuil de SUV max déterminé s'en trouve amoindrie.

De plus, de part le faible nombre de patients positifs, les analyses statistiques sont moins puissantes.

CONCLUSION

Des 3 paramètres analysés, on retient la SUV max ganglion avec un seuil de 5,9, ce qui améliore la précision du Tep-scan en classant correctement le plus de ganglions et donc en diminuant le nombre de faux positifs. Ce seuil permet de limiter au maximum le nombre de patients nécessitant une exploration invasive avant la chirurgie pour déterminer leur statut N2.

En cas de SUV max supérieure ou égale à 5,9, on effectuera donc un staging invasif. Si la SUV max est inférieure à 5,9, les patients seront opérés d'emblée.

Figure 1 : anatomie et nomenclature des chaines ganglionnaires thoraciques [7]

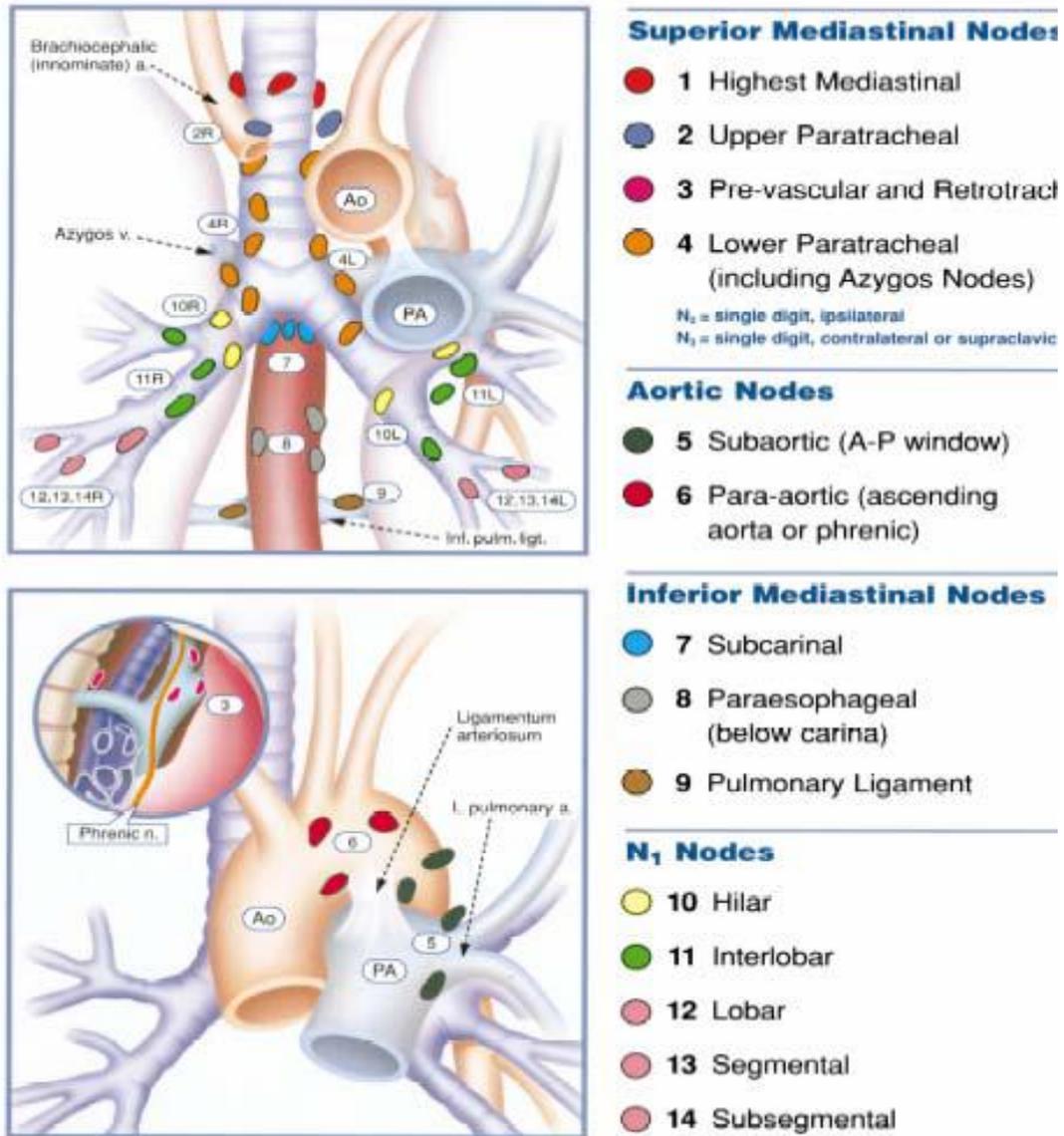


Tableau 1: caractéristiques des patients

Démographie	Nombre de patients	100
	Age médian (ans)	60 (36 - 77)
	Sexe, ratio H/F	4,26 (81/19)
	Pneumonie dans le mois précédent	9/100
	Délai médian entre la réalisation du tep-scan et la chirurgie (jours)	31 (2-63)
Diagnostic	Préopératoire	71/98 (72%)
Mode de diagnostic	Fibroscopie bronchique	35/71 (35%)
	Ponction sous scanner	36/71 (36%)
Examen invasif pré-opératoire	Médiastinoscopie	4/100 (4%)
	Biopsie d'un ganglion cervical	1/100 (1%)
Type de chirurgie	Lobectomie (droite/gauche)	32/32 (64%)
	Lobectomie et segmentectomie (droite/gauche)	2/1 (3%)
	Bilobectomie	5 (5%)
	Pneumectomie (droite/gauche)	12/16 (28%)
Histologie	Adénocarcinome	48/100
	Bronchiolo-alvéolaire	1/100
	Epidermoïde	41/100
	Carcinome à grandes cellules	9/100
	Carcinome sarcomatoïde pleiomorphe	1/100
Curage ganglionnaire	Nombre médian de ganglions prélevés	12,5 (2-31)
	Nombre total de ganglions prélevés	1313
	Nombre médian de sites ganglionnaires prélevés	4 (2 à 7)
	Nombre total de sites ganglionnaires prélevés	401
Classification anatomopathologique	T1	22 (22%)
	T2	49 (49%)
	T3	17 (17%)
	T4	12 (12%)
	N0	57 (57%)
	N1	21 (21%)
	N2	22 (22%)
	M0	98 (98%)
	M1	2 (2%)
Stade	IA	15 (15%)
	IB	30 (30%)
	2A	3 (3%)
	2B	16 (16%)
	3A	22 (22%)
	3B	12 (12%)
	IV	2 (2%)

Graphique 1: courbes ROC des SUV max ganglion, SUV max ganglion / médiastin, SUV max ganglion / tumeur

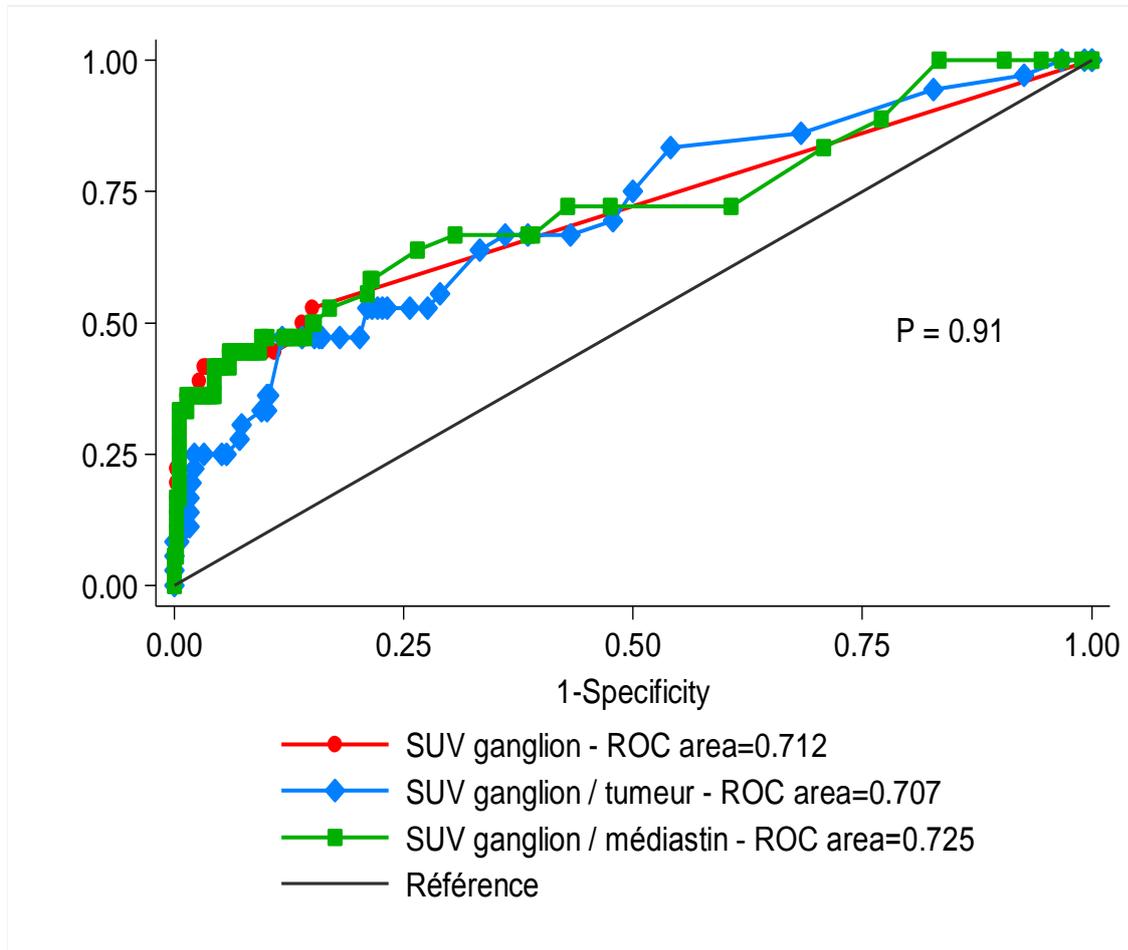


Tableau 2 : caractéristiques des sites positifs au Tep-scan

N° patient	Site médiastinal positif	Diamètre au scanner (mm)	SUV max ganglion	Diamètre de l'envahissement métastatique (mm) ou lésion histologique retrouvée si non N2
42	4R	11	8,4	15
44	2R	14	14,4	2
44	4R	13	10,3	20
44	7	10	6,1	12
53*	4R	24	14,4	Empoussiérage
54*	4R	14,7	7,7	Empoussiérage, nodule fibronécrotique, hyperplasie folliculaire
61	4R	7	8,1	8
66	3a	8,9	8,8	25
84	7	10	9,2	20
92	4L	9,7	11,3	15
92	6	12	14,6	10
95	7	19	7,5	25
102	7	21,5	6,8	13
102	8	9,1	5,9	10

*en gras : les faux positifs

Tableau 3 : caractéristiques des faux négatifs au Tep-scan

N° patient	Site médiastinal pN2	Diamètre au scanner (mm)	SUV max ganglion	Diamètre de l'envahissement métastatique (mm)
9	5	11	1,0	6
14	2R	5	1,0	2
22	5*	10	5,3	25, isolé sur pièce opératoire
22	7*	9	1,0	2
24	5	11	1,0	10 avec 50% de nécrose
27	7	7	1,0	25 avec contact tumoral
37	2R	6	1,0	1
37	4R	5	1,0	2
37	9	5	1,0	2
39	4R	12	3,8	10
39	7	17	3,9	35
48	7	9	1,0	3
55	3	5	1,0	10 avec contact tumoral
58	9	5	1,0	3
59	3	5	1,0	10 avec contact tumoral
61	2R	5	2,8	4
74	4R	9,4	1,0	2
74	7	9,7	1,0	2
74	2R	7	1,0	2
81	7	7,7	1,5	6
84	4R	15,4	1,2	15
84	8	5	1,0	10
95	4R	14	1,6	1
102	4R	7,8	1,0	9

* ces 2 ganglions sont également envahis par du lymphome du manteau

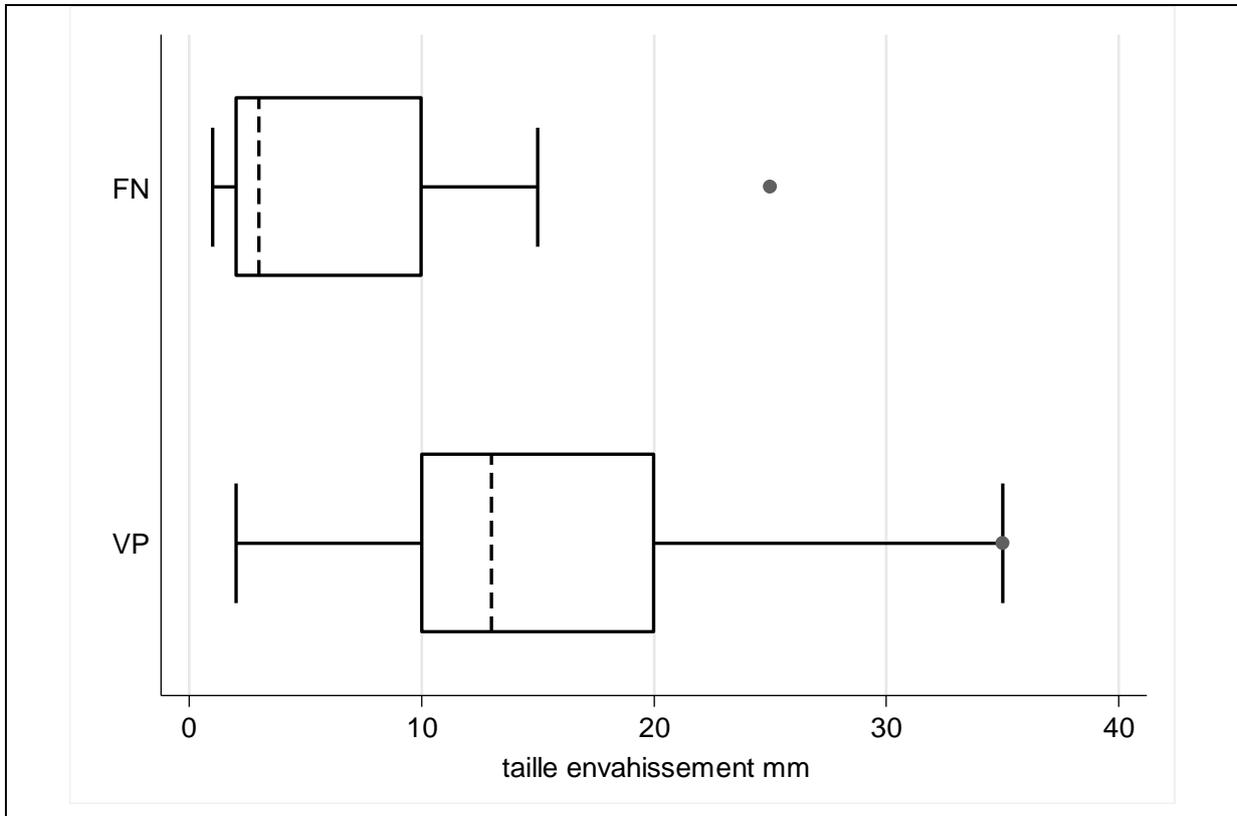
Tableau 4: étude des vrais positifs (analyse univariée)

Paramètre	Odds-ratio 95% CI	p-value paramétrique	p-value permutation (n=5000)
Taille du ganglion au scanner	1,39 (1,22-1,59)	<0,001	<0,001

Tableau 5: étude des faux négatifs (analyse univariée)

Paramètre	Odds-ratio 95% CI	p-value paramétrique	p-value permutation (n=5000)
% du contingent bronchioloalvéolaire au niveau tumoral	1,002 (0,984-1,020)	0,812	0,8426
Délai médian Tep-Chirurgie (extrêmes)	0,993 (0,962-1,026)	0,679	0,6754
Taille de l'envahissement	1,16 (1,09-1,24)	< 0,001	< 0,001

Graphique 2: comparaison des faux négatifs et des vrais positifs



BIBLIOGRAPHIE

1. De Leyn, P., et al., *ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **32**(1): p. 1-8.
2. Cerfolio, R.J. and A.S. Bryant, *The role of integrated positron emission tomography-computerized tomography in evaluating and staging patients with non-small cell lung cancer*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **19**(3): p. 192-200.
3. Tournoy, K.G., et al., *Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study*. Thorax, 2007. **62**(8): p. 696-701.
4. Halpern, B.S., et al., *Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion*. Chest, 2005. **128**(4): p. 2289-97.
5. Shim, S.S., et al., *Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging*. Radiology, 2005. **236**(3): p. 1011-9.
6. Perigaud, C., et al., *Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography-computerised tomography in patients with non-small-cell lung cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 2009.
7. Mountain, C.F. and C.M. Dresler, *Regional lymph node classification for lung cancer staging*. Chest, 1997. **111**(6): p. 1718-23.
8. Lee, J.R., et al., *A threshold method to improve standardized uptake value reproducibility*. Nucl Med Commun, 2000. **21**(7): p. 685-90.
9. Cerfolio, R.J., et al., *The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer*. Ann Thorac Surg, 2004. **78**(3): p. 1017-23; discussion 1017-23.
10. Bryant, A.S., et al., *Maximum standard uptake value of mediastinal lymph nodes on integrated FDG-PET-CT predicts pathology in patients with non-small cell lung cancer*. Ann Thorac Surg, 2006. **82**(2): p. 417-22; discussion 422-3.

11. Nomori, H., et al., *The size of metastatic foci and lymph nodes yielding false-negative and false-positive lymph node staging with positron emission tomography in patients with lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **127**(4): p. 1087-92.
12. Cerfolio, R.J., et al., *The role of FDG-PET scan in staging patients with nonsmall cell carcinoma.* Ann Thorac Surg, 2003. **76**(3): p. 861-6.
13. D'Addario, G. and E. Felip, *Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2008. **19 Suppl 2**: p. ii39-40.
14. Lardinois, D., et al., *Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography.* N Engl J Med, 2003. **348**(25): p. 2500-7.
15. Verhagen, A.F., et al., *FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm?* Lung Cancer, 2004. **44**(2): p. 175-81.
16. Rosell, R., et al., *Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial.* Lung Cancer, 1999. **26**(1): p. 7-14.
17. Al-Sarraf, N., et al., *Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography.* Eur J Cardiothorac Surg, 2008. **33**(1): p. 104-9.
18. Cerfolio, R.J. and A.S. Bryant, *Ratio of the maximum standardized uptake value on FDG-PET of the mediastinal (N2) lymph nodes to the primary tumor may be a universal predictor of nodal malignancy in patients with nonsmall-cell lung cancer.* Ann Thorac Surg, 2007. **83**(5): p. 1826-9; discussion 1829-30.
19. de Langen, A.J., et al., *The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis.* Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **29**(1): p. 26-9.
20. Detterbeck, F.C., *Integration of mediastinal staging techniques for lung cancer.* Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **19**(3): p. 217-24.

Titre de Thèse : Evaluation du staging ganglionnaire médiastinal pré-opératoire par le Tep-scan hybride au ¹⁸FDG chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules

RESUME

Objectifs : Le staging ganglionnaire médiastinal pré-opératoire par le Tep-scan hybride au ¹⁸FDG est imprécis lorsqu'un seuil de SUV max à 3 est utilisé. Le but de l'étude a été de déterminer un critère d'analyse plus pertinent afin d'améliorer la précision du Tep scan dans ce staging ganglionnaire médiastinal.

Méthodes : Les ganglions médiastinaux de 100 patients opérés d'un cancer bronchique non à petites cellules ont été analysés en pré-opératoire par un Tep-scan au ¹⁸FDG. La SUV (standardized uptake value) max a été déterminée pour chaque site ganglionnaire classé selon l'American Thoracic Society mapping system, ainsi que la SUV max tumorale et médiastinale. Trois critères d'analyse du Tep-scan ont été retenus : la SUV max ganglion, le rapport SUV max ganglion / SUV max tumeur et le rapport SUV max ganglion / SUV max médiastin. Les résultats du Tep-scan analysés à l'aide de ces 3 critères ont été comparés à l'analyse histologique des ganglions médiastinaux prélevés au cours du curage ganglionnaire chirurgical. Le critère permettant d'obtenir le pourcentage de site ganglionnaire bien classé le plus élevé a été retenu.

Résultats : L'analyse du Tep-scan à l'aide de ces 3 critères est équivalente. Un seuil de SUV max à 5,9 permet d'obtenir la meilleure précision pour ce critère : la sensibilité et la spécificité du Tep-scan sont respectivement de 31,8 et 97,4%. Les valeurs prédictives positives et négatives sont de 77,8 et 83,5%. L'envahissement médian des ganglions faux négatifs et vrais positifs est respectivement de 3 et 13 mm (p=0,0011).

Conclusion : La précision du Tep-scan est améliorée lorsqu'un seuil de SUV max ganglion à 5,9 est retenu pour l'analyse des ganglions du médiastin des patients opérables. Lorsque la SUV max ganglion est supérieur ou égale à 5,9, il est nécessaire de réaliser un staging ganglionnaire invasif. Lorsque la SUV max ganglion est inférieure à 5,9, les patients peuvent être opérés sans staging ganglionnaire invasif.

MOTS-CLES

Tep-scan, Cancer bronchique non à petites cellules, Staging médiastinal