

# Le nodule pulmonaire : une approche bayésienne

## *Pulmonary nodule : a bayesian approach*

**A.-P. Meert**

Département des Soins Intensifs et d'Oncologie Thoracique, Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'U.L.B.

### RESUME

*La découverte, souvent de hasard, d'un nodule pulmonaire solitaire est un problème clinique fréquent. La prévalence dans les études de dépistage de cancer pulmonaire varie de 8 à 50 % (avec une prévalence de cancer dans ces nodules de l'ordre de 1 à 13 %). La probabilité de cancer d'un tel nodule peut être évaluée par une approche bayésienne. En pratique, il convient de trouver la prévalence de malignité dans la population étudiée et les valeurs appropriées des taux de vraisemblance (disponibles dans la littérature) pour différents critères cliniques (âge, tabagisme, symptômes, histoire de cancer) et radiologiques (taille du nodule, spiculation, calcifications, croissance, etc.). On multiplie ensuite ces taux de vraisemblance, ce qui permet d'obtenir la cote " post-test ". La probabilité a posteriori de nodule cancéreux est obtenue par la formule : cote post-test/(cote post-test + 1). La tomographie à émissions de positons (TEP) au fluoro-2-deoxy-D-glucose a modifié l'approche diagnostique du nodule pulmonaire solitaire. La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives de la TEP sont élevées (respectivement de 90 %, 83 %, 92 % et 90 %) et les taux de vraisemblance sont plus importants que pour les autres critères radio-cliniques. L'approche bayésienne du nodule pulmonaire solitaire doit désormais intégrer la TEP.*

*Rev Med Brux 2010 ; 31 : 117-21*

### ABSTRACT

*A solitary pulmonary nodule is a common clinical problem. It is usually detected incidentally. The prevalence of solitary pulmonary nodule (SPN) in the lung cancer screening study varies from 8 to 50 % (with a prevalence of malignant nodule from 1 to 13 %).*

*The bayesian approach can help us to identify promptly malignant nodule in order to treat them surgically and to avoid surgery for benign nodules. Therefore, it is needed to estimate the probability of cancer (Pca) in the SPN. Likelihood ratio (LR) for overall prevalence of malignancy and for different clinical and radiological information (age, smoking exposure, symptoms, cancer history, nodule size, spiculation, calcification, location, growth...) can be obtained from the literature. The odds of cancer-malignancy (odds ca) can be calculated by multiplying all of these LRs together. The Pca = odds ca/1+odds ca. Using this bayesian approach, the probability of cancer based on an abnormal or normal fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET) scan has been estimated. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of PET scan are respectively about 90 %, 83 %, 92 % and 90 %. Moreover, the LR for malignancy are higher with an abnormal PET scan when compared to most clinical and radiological LRs. Today, the Bayesian approach of SPN must include PET scan.*

*Rev Med Brux 2010 ; 31 : 117-21*

*Key words : solitary pulmonary nodule, cancer, Bayes, probability*

## DEFINITION ET PREVALENCE DES NODULES PULMONAIRES

Un nodule pulmonaire est une opacité radiologique sphérique qui mesure jusqu'à 3 centimètres de diamètre et est complètement entourée de parenchyme pulmonaire. Ces nodules sont de plus en plus fréquemment des découvertes de hasard lors de la réalisation d'une tomodensitométrie pour mise au point d'une pathologie respiratoire. Leur prévalence dans les études de dépistage de cancer pulmonaire utilisant des tomodensitométries thoraciques à bas débit de dose varie de 8 à 50 %<sup>1,2</sup> et la prévalence de cancer dans ces nodules est de l'ordre de 1 à 13 %<sup>2,3</sup>. Cette prévalence varie selon la population étudiée (pourcentage de fumeurs, localisation géographique), la méthode radiologique utilisée (radiographie thoracique standard, tomodensitométrie, etc.), le type de nodule étudié (un ou plusieurs nodules, taille des nodules, etc.), etc.

## ETIOLOGIES DES NODULES PULMONAIRES

La fréquence de chaque étiologie varie également en fonction des études selon la méthode, l'âge de l'étude et la population étudiée (pourcentage de fumeurs, localisation géographique, etc.). Les étiologies malignes<sup>4</sup> les plus fréquentes sont les cancers bronchiques non à petites cellules (adénocarcinome > épithélioma épidermoïde), les cancers bronchiques à petites cellules, les tumeurs carcinoïdes et les lésions métastatiques (sein, tête et cou, mélanome, colon, rein, sarcome, autres). Les étiologies bénignes les plus fréquentes comprennent les granulomes infectieux (Mycobactéries, Histoplasme, Coccidioidomycose, Cryptocoques, Blastomycose), les tumeurs bénignes (hamartome, lipome, fibrome) mais aussi les abcès bactériens, les Echinocoques, les aspergillomes<sup>5</sup>, etc.

Le problème clinique qui suit la découverte d'un tel nodule est d'identifier rapidement les nodules malins afin de permettre une intervention chirurgicale mais d'éviter la chirurgie pour les pathologies bénignes. Il faut estimer la probabilité de malignité à partir d'informations cliniques ou radiologiques afin que seuls les nodules de nature indéterminée après une évaluation non invasive ou ceux qui ont une forte probabilité de malignité fassent l'objet de méthodes diagnostiques invasives ou de chirurgie.

Le but de cet article est de montrer le rôle d'une approche bayésienne dans le diagnostic du nodule pulmonaire solitaire.

## CRITERES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES DE MALIGNITE

Les critères cliniques en faveur de malignité sont l'âge (3 % de malignité entre 35-39 ans, 15 % entre 40 et 49 ans, 43 % entre 50 et 59 ans et 50 % si > 60 ans)<sup>2,6-8</sup>, le tabagisme<sup>2,7,8</sup>, l'exposition aux carcinogènes (amiante...), les antécédents de cancer<sup>2</sup>

(la probabilité d'être une métastase quand on a un nodule chez un patient qui a une tumeur extrathoracique est de l'ordre de 25 %) et la présence de symptômes<sup>8</sup>. Les critères radiologiques en faveur de malignité sont la taille<sup>7,8</sup> (augmentation proportionnelle du risque de malignité en fonction du diamètre du nodule : nodule < 5 mm : 0-1 % de cancer, nodule de 5-10 mm : 6-28 % de cancer et nodule > 20 mm : 64-82 %), la morphologie<sup>8</sup>, le type d'opacité<sup>2,9</sup> (nodule irrégulier, lobulé ou spiculé : 33-100 % de cancer, nodule solide : 7-9 % de cancer, nodule non solide : 59-73 % de cancer), l'absence de calcifications (la présence de calcifications n'exclut pas le cancer mais des calcifications en *pop-corn*, concentriques ou centrales sont souvent un signe de bénignité)<sup>8</sup>, la densité<sup>8</sup>, la localisation<sup>2</sup> et la croissance<sup>9</sup>.

## L'APPROCHE BAYESIENNE

L'analyse bayésienne qui intègre le résultat d'un test diagnostique à l'ensemble du tableau clinique est plus explicite et plus exacte que ce qui est fait intuitivement en clinique. Cette approche utilise les taux de vraisemblance pour estimer la probabilité d'un événement, en l'occurrence ici la probabilité de cancer<sup>8</sup>. L'équation de Bayes permet d'estimer la cote (probabilité/1-probabilité) post-test qui est la cote pré-test multipliée par les rapports de vraisemblance (= sensibilité/1-spécificité) ou *likelihood ratio* (LR) en anglais. Un rapport de vraisemblance positif (RVP) correspond à la proportion des tests positifs chez les malades (vrais positifs = VP) sur celle des tests positifs chez les non-malades (faux positifs = FP). Un rapport de vraisemblance négatif (RVN) correspond à la proportion des tests négatifs chez les malades (faux négatifs = FN) sur celle des tests négatifs chez les non-malades (vrais négatifs = VN). Un test diagnostique avec un taux de vraisemblance positif très élevé ou négatif très bas est important car il provoque de grands changements avant-après test. Dans notre cas, un rapport de vraisemblance > 1 est en faveur d'un processus malin, un RV proche de 0, en faveur de bénignité et un RV = 1 ne donne pas d'information complémentaire. La cote pré-test est, quant à elle, le rapport du nombre de malades au nombre de non-malades (VP + FN)/(VN + FP) ou prévalence/(1-prévalence). La prévalence doit être connue car le gain diagnostique pré-post-test après l'examen dépend de la prévalence de la maladie dans la population étudiée. En pratique, il convient de trouver les valeurs appropriées des taux de vraisemblance (disponibles dans différentes publications<sup>7,8</sup> et résumées dans le tableau) et la prévalence de malignité dans la population étudiée. On multiplie ensuite ces taux de vraisemblance, ce qui permet d'obtenir la cote post-test. La cote post-test pour un examen positif est donc égale à la cote pré-test x RVP et la cote post-test pour un examen négatif égale la cote pré-test x RVN. Finalement, on convertit cette cote en probabilité *a posteriori* de cancer : cote post-test/(cote post-test + 1).

Une autre manière d'évaluer cette probabilité est d'utiliser le nomogramme de Fagan (figure 1)<sup>10</sup>.

<b>Tableau : Rapport de vraisemblance pour cancer en fonction de paramètres cliniques, radiologiques et métaboliques.</b>	
	Rapport de vraisemblance pour cancer
<b>Diamètre du nodule</b>	
< 1,5 cm	0,1
1,5-2 cm	0,5
2,3-3,2 cm	1,7
3,3-4,2 cm	4,3
4,3-5,2 cm	6,6
5,3-6,0 cm	29,4
<b>Limites du nodule (radio conventionnelle)</b>	
Mal définies	2,5
Bien définies, lobulaire	1,3
Bien définies, régulières	0,4
<b>Limites du nodule (CT-scan)</b>	
Régulières	0,3
Lobulées	0,7
Irrégulières ou spiculées	5,5
<b>Localisation</b>	
Lobe supérieur ou moyen	1,2
Lobe inférieur	0,66
<b>Age du patient</b>	
< 35 ans	0,1
36-44 ans	0,3
45-49 ans	0,7
50-59 ans	1,5
60-69 ans	2,1
70-83 ans	5,7
<b>Tabagisme</b>	
Négatif	0,15
Pipe ou cigares seulement	0,3
Fumeur actuel ou dans les 9 ans	
1-9 cigarettes/j	0,3
10-20 cigarettes/j	1,0
21-40 cigarettes/j	2,0
> 41 cigarettes/j	3,9
Ex-tabagisme	
< 3 ans	1,4
4-6 ans	1,0
7-12 ans	0,5
> 13 ans	0,01
<b>Hémoptysies</b>	5,1
<b>Cancer antérieur</b>	4,95
<b>TEP</b>	
Négative	0,05
Positive	4

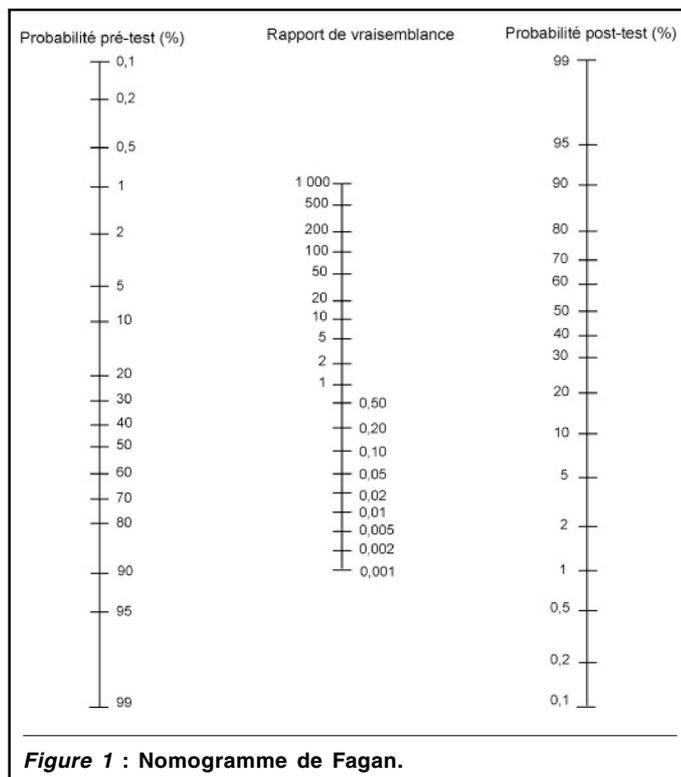


Figure 1 : Nomogramme de Fagan.

Celui-ci permet de façon visuelle simple de trouver la probabilité post-test en traçant une ligne entre 2 points : la probabilité pré-test et le rapport de vraisemblance du test.

### L'APPORT DE LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS (TEP) DANS L'APPROCHE BAYESIENNE

La manière d'appréhender un nodule pulmonaire sur base de critères cliniques et radiologiques a été révolutionnée depuis l'arrivée de la TEP. Dans la mise au point des nodules pulmonaires solitaires, la TEP a une sensibilité de 90 %, une spécificité de 83 %, une valeur prédictive positive de 92 % et une valeur prédictive négative de 90 %. Ces valeurs prédictives ne sont pas des caractéristiques opérationnelles mais dépendent bien entendu des populations étudiées et des prévalences de malignité dans celles-ci. Des rapports de vraisemblance plus élevés pour la TEP que pour les critères cliniques/radiologiques (âge, taille, histoire de néoplasie, tabagisme, spiculation) ont été montrés. Ainsi, dans une analyse rétrospective de 52 patients qui avaient bénéficié d'une TEP pour un nodule non calcifié < 30 mm d'origine indéterminée, les auteurs ont comparé une analyse bayésienne sur base des critères standards (âge, histoire de cancer, tabagisme, taille, spiculation, calcifications), la TDM et la TEP et l'analyse histologique<sup>11</sup>. Les rapports de vraisemblance pour une néoplasie étaient de 7,11 avec une TEP anormale et de 0,66 avec une TEP normale.

Compte tenu de la valeur prédictive négative importante, le diagnostic de bénignité est fort probable si la lésion a une taille inférieure à 10-15 mm et ne fixe pas à la TEP. Une TEP positive indique une haute probabilité de cancer mais au vu du risque de faux positifs, d'autres investigations doivent être réalisées

(bronchoscopie, une ponction/biopsie transthoracique à l'aiguille, thoracoscopie, etc.). Il existe cependant des exceptions. Si la TEP est négative mais que la probabilité clinique/radiologique est très haute ou si le nodule est < 10 mm ou si il y a suspicion de tumeur fixant peu le <sup>18</sup>F-FDG (tumeur carcinoïde ...), une mise au point complémentaire pouvant aller jusqu'à la thorcotomie doit être envisagée. Par exemple, le nodule partiellement ou totalement en verre dépoli est une exception à cette prise en charge conventionnelle<sup>12</sup>.

L'intérêt de la TEP dans l'évaluation des nodules pulmonaires a également fait l'objet d'analyses médico-économiques. En comparant 4 stratégies de prise en charge des nodules (suivi radiologique simple pour évaluer la croissance du nodule avant toute intervention chirurgicale, résection chirurgicale d'emblée de tous les nodules résécables, scanner thoracique ou scanner + TEP)<sup>13</sup>, il s'est avéré que la stratégie par scanner + TEP était la plus intéressante au point de vue coût-efficacité en cas de probabilité pré-test intermédiaire (10 à 70 %).

### CAS CLINIQUE

Illustrons notre propos par un cas clinique. Un homme de 53 ans, fumant 1 paquet de cigarettes/j depuis l'âge de 17 ans se présente avec un nodule pulmonaire arrondi de 11 mm (figure 2). Quelle est la probabilité que ce nodule soit cancéreux ? La prévalence en milieu clinique est de 40 % (cote pré-test = 0,67). Les taux de vraisemblance en fonction des caractéristiques du patient sont : homme de 53 ans, RV = 1,5 ; tabagisme 1 paquet/j depuis l'âge de 17 ans, RV = 1 ; nodule de 10 mm, RV = 0,1. On



**Figure 2 :** Un homme de 53 ans, fumant 1 paquet de cigarettes/j depuis l'âge de 17 ans se présente avec un nodule pulmonaire arrondi de 11 mm. Quelle est la probabilité que ce nodule soit cancéreux ?

obtient une cote post-test de cancer de 0,10 que l'on convertit en probabilité de cancer (cote post-test/(cote post-test + 1)) soit 9 %. Une TEP est réalisée et se révèle négative. La probabilité pré-test avant TEP étant de 9 %, la cote post-test = 0,10 x 0,05 = 0,005, soit une probabilité post-test de 0,5 %. Une intervention chirurgicale peut donc être évitée chez ce patient. L'approche bayésienne étant une approche probabiliste, il n'y a pas de certitude et le risque de se tromper n'est donc pas nul. La décision d'opérer ou non en fonction de la probabilité post-test pourra alors être discutée avec le patient (notamment en fonction de ses comorbidités...). Notre patient a exigé une exérèse de ce nodule. Une thoracoscopie a été réalisée, le nodule a été enlevé et l'examen anatomopathologique a révélé un hamartome.

### DISCUSSION

Une des faiblesses de l'approche bayésienne réside dans l'évaluation de la probabilité *a priori* en ne considérant qu'une seule prévalence de malignité (ici probabilité de 0,40 pour des patients hospitalisés). Si on se trouve en communauté, la prévalence serait bien évidemment plus basse (de l'ordre de 0,1). Chaque service de pneumologie devra donc calculer sa propre prévalence. Une autre faiblesse de cette méthode est qu'elle n'est théoriquement valable que si les rapports de vraisemblance qu'on multiplie portent sur des critères strictement indépendants<sup>14</sup>. Comme ici un certain degré de dépendance existe entre les tests, la probabilité *a posteriori* surestime l'information apportée par les tests multiples.

D'autres modèles permettant d'évaluer la probabilité de malignité d'un nodule pulmonaire ont été validés. Le premier a été publié en 1997 par Swensen<sup>15</sup> de la Mayo et le deuxième par Gould du groupe des Vétérans en 2007<sup>16</sup>. Ces modèles sont basés sur des équations prenant en compte différents facteurs prédictifs de malignité (taille et croissance du nodule, tabagisme, antécédents de cancer, âge, etc.). Ces deux modèles sont suffisamment précis pour permettre de guider une décision d'interprétation d'un nodule pulmonaire<sup>17</sup> mais il faut tenir, là aussi, compte de la prévalence de malignité dans leur population pour choisir le modèle (prévalence de 23 % dans l'étude de la Mayo et de 54 % pour le groupe des Vétérans). Le modèle de la Mayo semble un peu meilleur que celui du groupe des Vétérans mais pas de façon significative et le modèle de la Mayo sous-estime la probabilité de cancer alors que celui des Vétérans la surestime.

Une autre étude a comparé l'évaluation de nodules pulmonaires par deux groupes de radiologues. Le premier groupe de radiologues chevronnés classait les nodules sur les seules informations radiologiques et évaluait selon leur expérience la probabilité que ceux-ci soient malins. Le deuxième groupe se basait sur le théorème de Bayes pour évaluer cette probabilité. Ces derniers ont classifié plus correctement les nodules et cela de façon statistiquement significative<sup>18</sup>.

## CONCLUSION

L'approche bayésienne du nodule pulmonaire solitaire permet de quantifier la probabilité néoplasique de manière plus précise que l'évaluation clinique conventionnelle. Elle permet de déterminer l'intérêt d'investigations complémentaires voire d'évaluer la nécessité de recourir à une attitude chirurgicale à visée diagnostique et thérapeutique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM *et al.* : Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT *versus* chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005 ; 47 : 9-15
2. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE *et al.* : Lung cancer screening with CT : Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003 ; 226 : 756-61
3. Henschke CI, Yankelevitz DF, Smith JP *et al.* : CT screening for lung cancer Assessing a regimen's diagnostic performance. *Clin Imaging* 2004 ; 28 : 317-21
4. Baldwin DR, Eaton T, Kolbe J *et al.* : Management of solitary pulmonary nodules : how do thoracic computed tomography and guided fine needle biopsy influence clinical decisions ? *Thorax* 2002 ; 57 : 817-22
5. 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
6. Trunk G, Gracey DR, Byrd RB : The management and evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Chest* 1974 ; 66 : 236-9
7. Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ : Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. A Bayesian approach. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 134 : 449-52
8. Gurney JW : Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. *Radiology* 1993 ; 186 : 405-13
9. Hasegawa M, Sone S, Takashima S *et al.* : Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000 ; 73 : 1252-9
10. Fagan TJ : Letter : Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med* 1975 ; 293 : 257
11. Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scott WJ, Ryschon K : Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule : comparison of Bayesian analysis and results of FDG-PET scan. *Chest* 1997 ; 112 : 416-22
12. Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD *et al.* : Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2113-25
13. Gammerman A, Thatcher AR : Bayesian diagnostic probabilities without assuming independence of symptoms. *Methods Inf Med* 1991 ; 30 : 15-22
14. Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA : Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part II. Application. *Radiology* 1993 ; 186 : 415-22
15. 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 : 849-55
16. Gould MK, Ananth L, Barnett PG : A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest* 2007 ; 131 : 383-8
17. Schultz EM, Sanders GD, Trotter PR *et al.* : Validation of two models to estimate the probability of malignancy in patients with solitary pulmonary nodules. *Thorax* 2008 ; 63 : 335-41

### Correspondance et tirés à part :

A.-P. MEERT  
Institut Jules Bordet  
Département des Soins Intensifs et d'Oncologie Thoracique  
Rue Héger-Bordet 1  
1000 Bruxelles  
E-mail : ap.meert@bordet.be

Travail reçu le 4 juin 2009 ; accepté dans sa version définitive le 28 décembre 2009.