

Détection en TEP des métastases du cancer de la prostate

Pr JN Talbot et l'équipe du service de MN de
l'Hôpital Tenon (Pr F Montravers), AP-HP et
Sorbonne Université, Paris



Radiopharmaceutiques disponibles en TEP du cancer de la prostate (CP)

Limité aux formes agressives ou terminales ou détection accidentelle

^{18}F -fluorodésoxyglucose (FDG) (*AMM*)

Limités à l'exploration du squelette

^{18}F -fluorure de sodium (F Na) (*AMM*)

Exploration de tous organes

^{18}F -fluorocholine (FCH) (*AMM*)

^{18}F -fluciclatide (FACBC) (*AMM, peu disponible*)

Ligands de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA)

- marqués au ^{68}Ga (*ATU*)

- marqués au ^{18}F (*essai*)

Ligands analogues de la bombésine (*essai*)

TEP et cancer de la prostate

- En France le cancer le plus fréquent chez l'homme après 50 ans
- Indications potentielles
 - Diagnostic et stadification
 - . Guidage de la biopsie diagnostique en particulier en cas d'élévation de concentration circulante de PSA et de biopsies au hasard négatives
 - . Stadification initiale
 - Evaluation thérapeutique (chirurgie, radiothérapie, curiethérapie, thermoablation, traitement hormonal ...) : recherche de maladie résiduelle ou réponse / résistance au traitement au stade de résistance à la castration (CPRC) (chimio ...)
 - Récidive
 - . Restadification d'une récidive démontrée ou très probable
 - . Localisation de récidives occultes (concentration sérique de PSA en augmentation) : 40% des patients après traitement radical

Les radiopharmaceutiques

FDG

TEP au FDG et CANCER de la PROSTATE

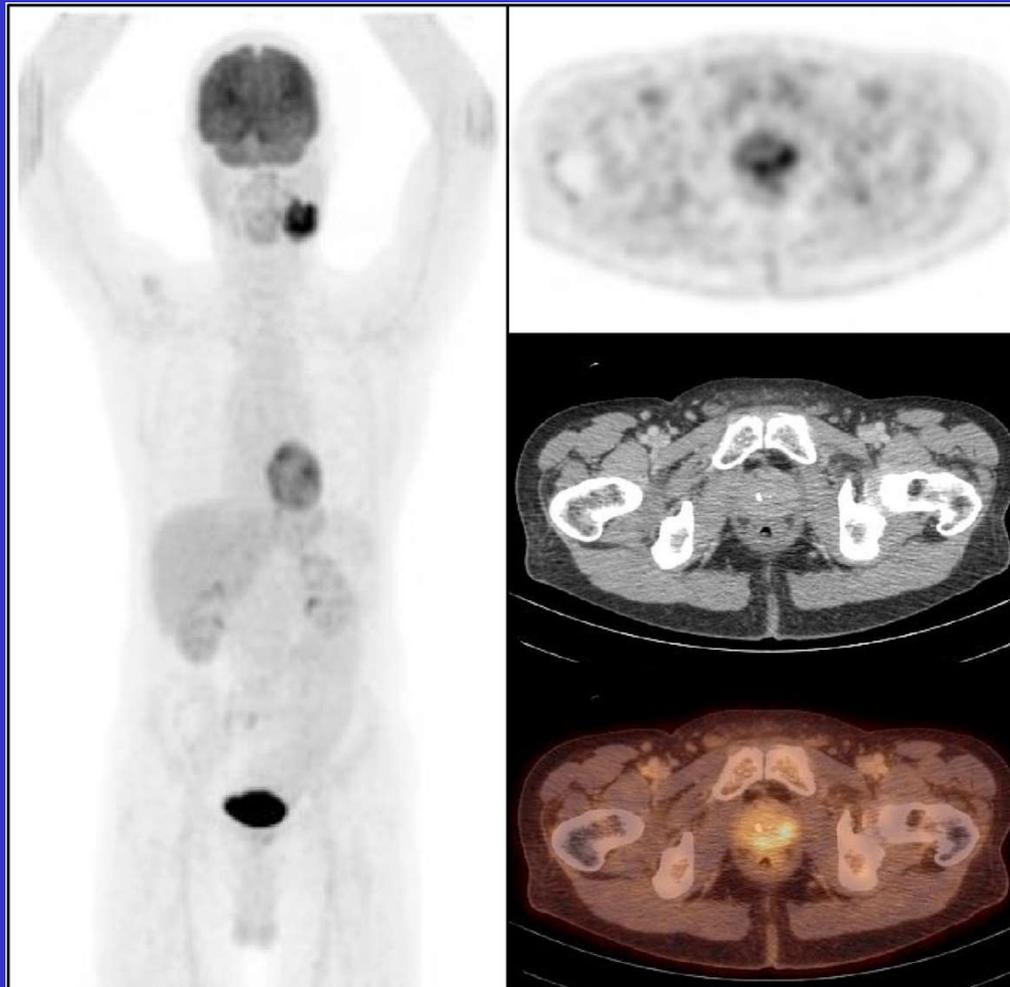
➤ Faible sensibilité pour:

- * détection de la lésion primitive (*Liu, Urology 2001: 23/24 faux négatifs, 1 faible +*) et faux + en cas de prostatite
- * extension ganglionnaire régionale
- * extension métastatique osseuse et ganglionnaire :
Sensibilité < scintigraphie osseuse (*Yeh, Nucl Med Biol 1996; Schreve, Radiology 1996*)
- * recherche de récurrence: performances équivalentes à celles de la TDM (*Seltzer, J Urol 1999: 30 % exactitude*)

➤ Mais le FDG apporte-t-il une information complémentaire ?

- Différenciation entre les lésions osseuses « actives » et « quiescentes » (*Morris, Urology 2002*)
- Corrélation à l'agressivité, à la prolifération cellulaire
- En pratique pas de FDG dans le cancer de la prostate sauf certains CPRC et en cas de découverte accidentelle ...

Indiscutable : signaler un incidentalome de la prostate en TEP au FDG



Patient adressé pour stadification d'un cancer de la glande sous-maxillaire gauche. Incidentalome prostatique au FDG. Caractères péjoratifs: zone périphérique, pas de calcification dans le foyer, SUVmax=3,6 (>3). PSA = 52 ng/mL. Adénocarcinome Gleason 6 (3+3). Kaliska L (*Méd Nucl* 2014): fréquence 1,5% dont 16% de cancers

Les radiopharmaceutiques

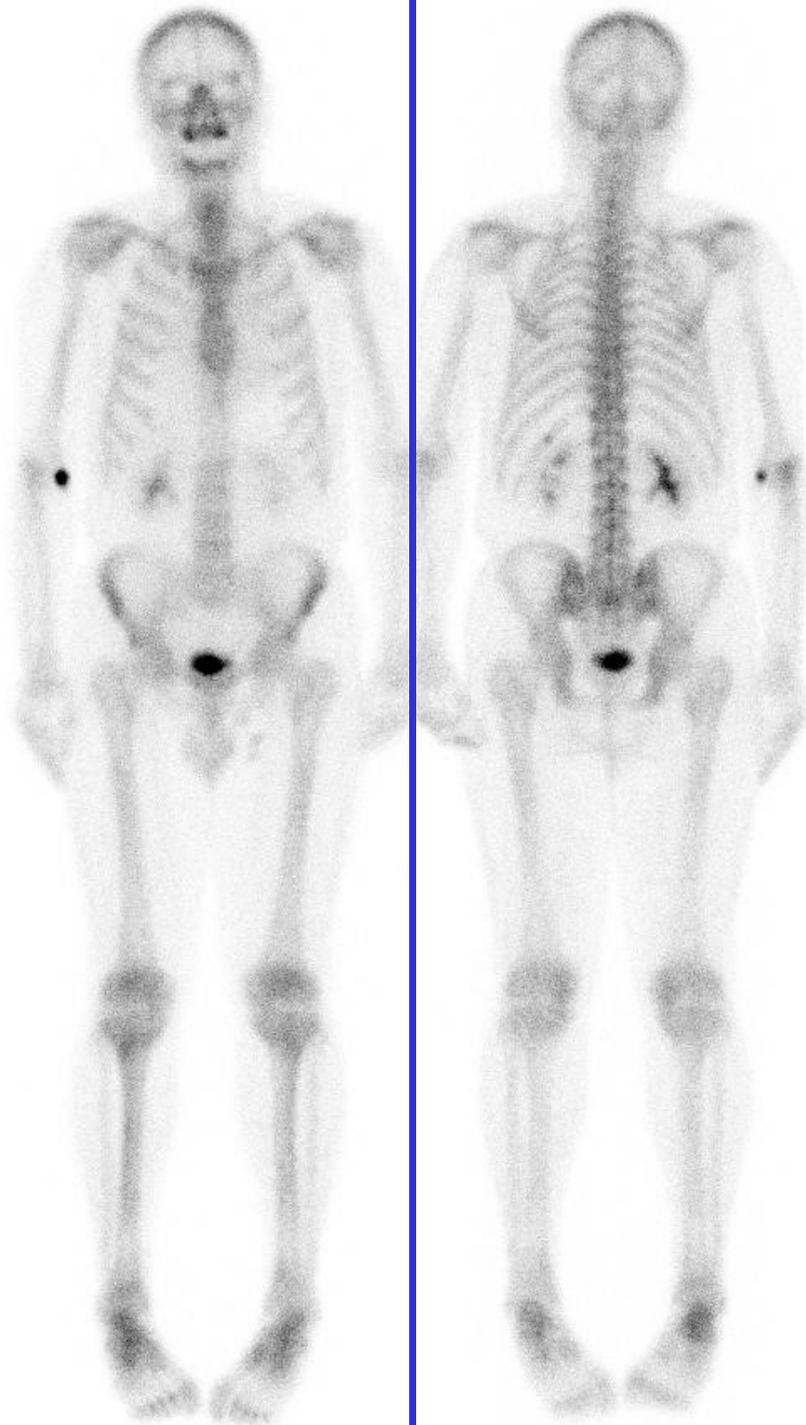
^{18}F -fluorure de sodium

TEP/TDM du squelette : Fluorure (^{18}F) Na

- **AMM en oncologie (2008 revue en 2011)** : recherche de métastases osseuses en cas de cancer prouvé de l'adulte.
- 370 MBq (selon AMM), dose efficace = 6,8 mSv, images à 60 min
- **Principe**
 - Accumulation dans l'os cortical
 - Visualisation de la réaction à la métastase osseuse
 - Foyers d'hyperfixation non-spécifiques : arthrose, trauma...
- **Avantages sur la SO et la TEMP/TDM osseuse**
 - Imagerie en coupe tomographique du corps entier fusionnée TDM
 - Meilleur rapport signal/bruit, dès 45 min seulement après injection
 - Quantification
 - Radioexposition comparable voire inférieure à la SO. *Ohnona Nucl Med Commun 2013: 417* l'activité peut être réduite à 200 MBq sur les machines TEP récentes (3,7 mSv).

Cas clinique : apport de la TEP/TDM au F Na

- Mr M. , adk prostatique opéré
- élévation du PSA à 8,74 ng/mL
- Scintigraphie osseuse pour recherche de récurrence osseuse



- ▣ Foyer punctiforme de l'arc postérieur de la 11ème côte gauche
- ▣ Absence d'autre anomalie



TEP au F Na



Conséquence : décision de chimiothérapie

Détection des métastases osseuses

Comparaison de la scintigraphie (SO), la TEMP, la TEP et la TEP/TDM du squelette chez 44 patients à risque élevé de métastases

Par patient	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
SO planaire	57% (35%)	57% (95%)	59% (89%)	55% (44%)
SO planaire +TEMP	78% (39%)	67% (86%)	72% (75%)	74% (31%)
TEP F Na	100% (48%)	62% (95%)	74% (92%)	100% (63%)
TEP/TDM F Na	100% (87%)	100% (100%)	100% (100%)	100% (87%)

Résultats douteux considérés positifs ; entre () : considérés négatifs.

Even-Sapir E, J Nucl Med 2006: 287

Les radiopharmaceutiques

traceurs TEP

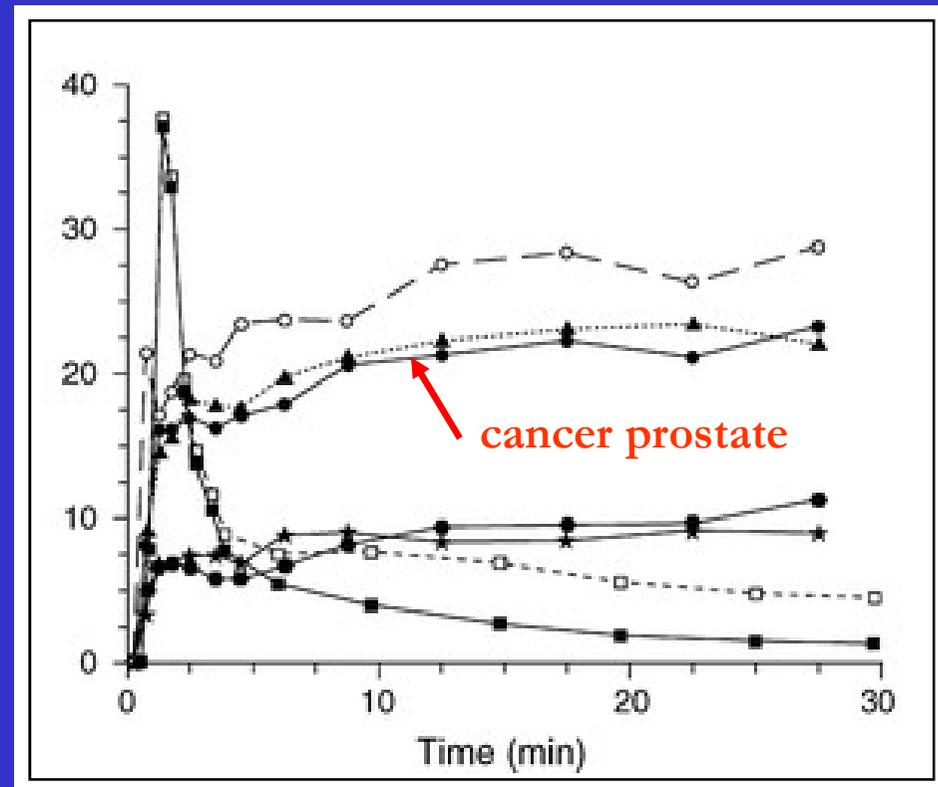
du métabolisme lipidique

TEP à la fluorocholeline (^{18}F) ou FCH

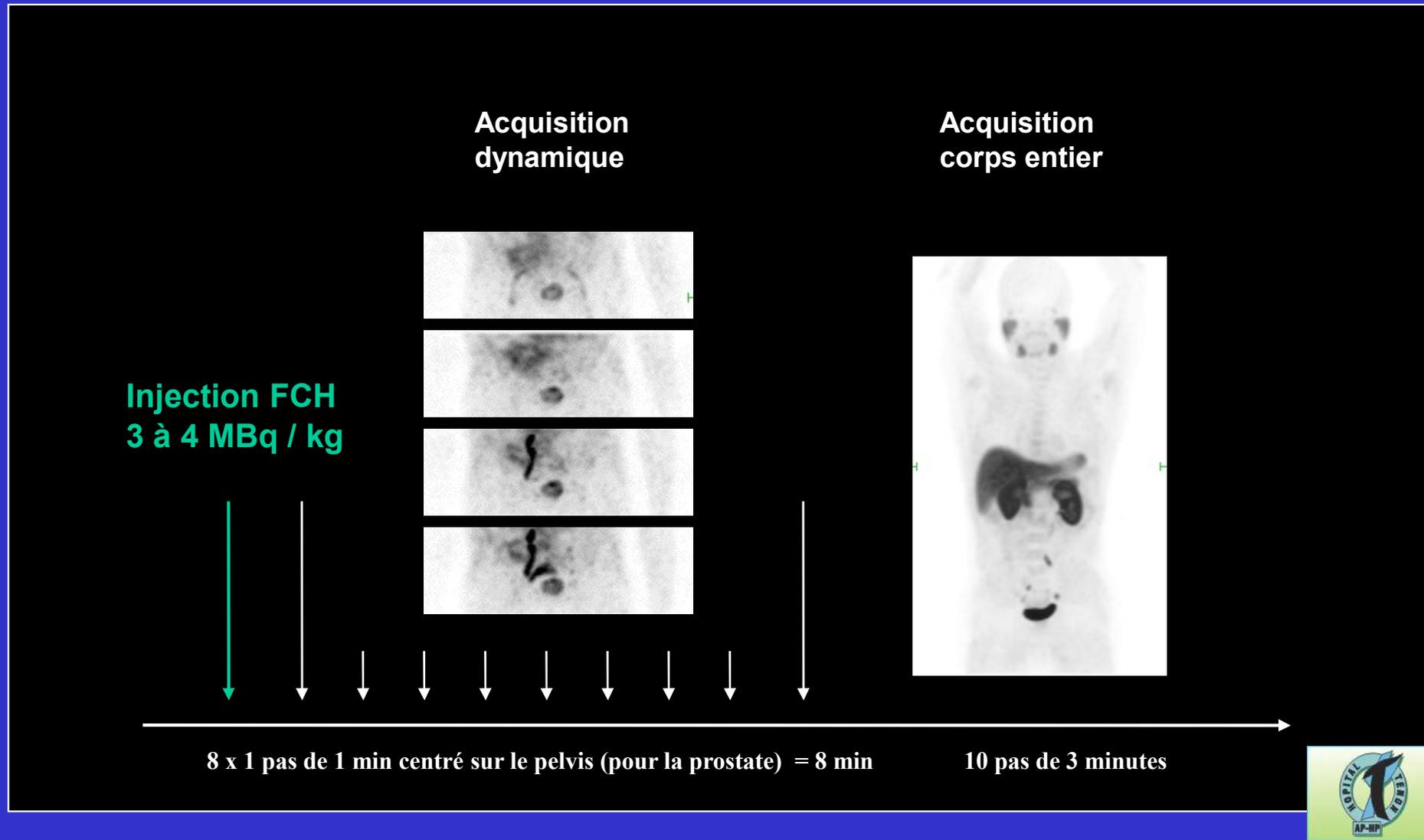
- **Synthèse des phospholipides (membranes cellulaires)**
- **Cancer de la prostate :**
 - **Cellules riches en métabolites de la choline** (*Ackerstaff, Cancer res 2001*)
 - **Concentration en métabolites de la choline corrélée à la prolifération cellulaire** (*Swanson, Magn Reson Med 2003*)
- **Excrétion urinaire faible**

TEP à la FCH

- Accumulation rapide dans le tissu cancéreux
- Stable au cours du temps
- Pour 280 MBq injectés, dose efficace TEP 5,6 mSv



Protocole d'examen TEP à la FCH



Biodistribution normale de la FCH



Glandes salivaires

Estomac

Foie

Pancréas

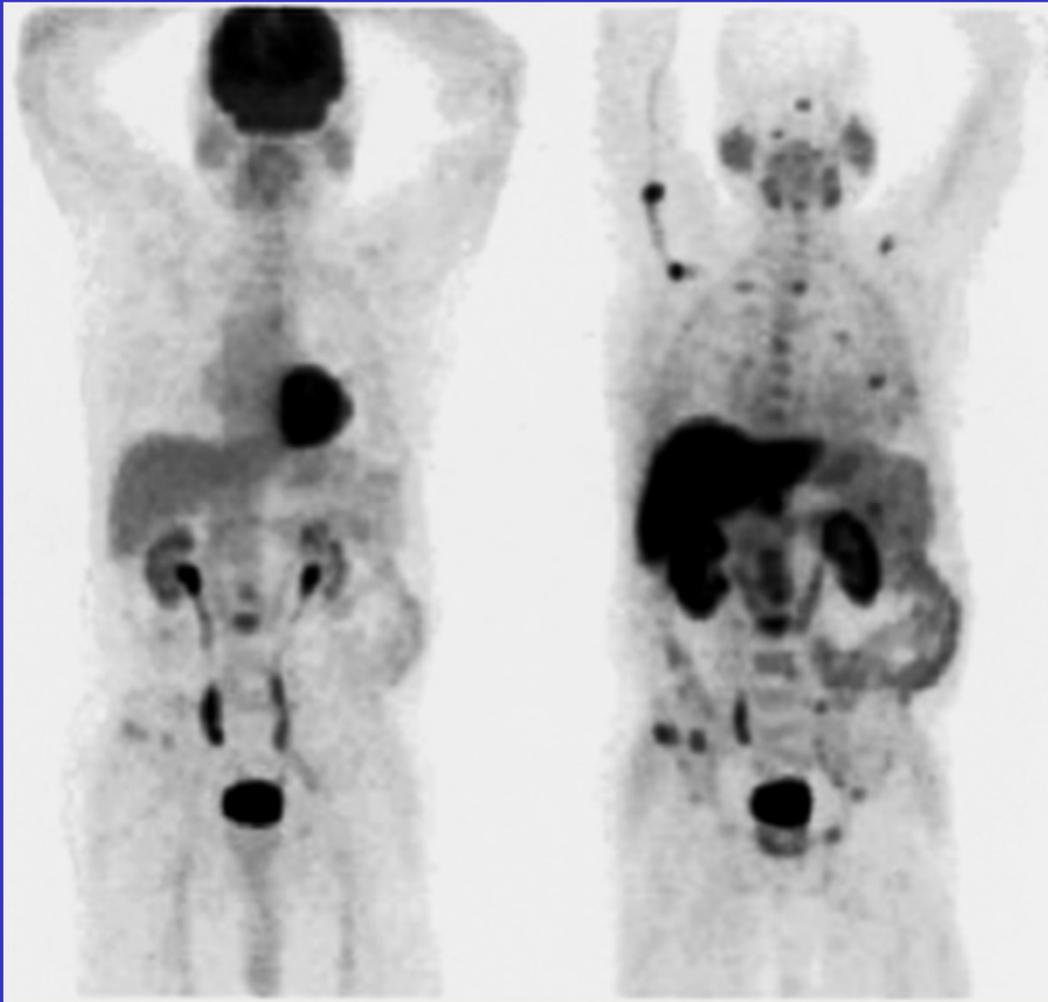
Cortex rénaux

Élimination urinaire

Comparaison FDG et FCH

FDG

FCH



Patient de 70 ans,
stadification d'un
adénocarcinome
prostatique à haut risque
métastatique (Gleason 8,
PSA = 24 ng/mL)

Détection des métastases osseuses en TEP/TDM FCH ou F Na ?

par patient	Sensibilité	Spécificité	Exactitude
FCH	20/22=91%	16/18=89%	36/40=90%
F Na	20/22=91%	15/18=83%	35/40=88%
Test	p>0.9	p>0.9	p>0.9

Détection des métastases osseuses en TEP/TDM FCH ou F Na ?

par site	Sensibilité Examen initial	Sensibilité Récidive	Spécificité Examen initial	Spécificité Récidive	Exactitude Examen initial	Exactitude Récidive
FCH	19/21= 91%	42/47= 89%	126/132= 96%	154/160= 96%	145/153= 95%	196/207= 95%
F Na	17/21= 81%	42/47= 89%	130/132= 99%	145/160= 91%	147/153= 96%	187/207= 90%
test	p=0.5	p>0.9	p=0.3	p=0.03 *	p=0.8	p=0.08

Langsteger QJNM 2011: 448

Indications actuelles de l'AMM de la FCH (2010, révisées depuis)

- Stadification initiale du cancer de la prostate chez les patients à haut risque
- Localisation de récurrence locorégionale ou à distance en cas de réaugmentation de la concentration sérique de PSA après traitement
- Seulement pour certaines spécialités :
- Caractérisation des nodules hépatiques si FDG non concluant ou si chirurgie ou greffe prévue
- Stadification du carcinome hépatocellulaire bien différencié

Guidelines 2016 de l'European Association of Urology (EAU) :

“PSA recurrence after radical treatment : Choline PET/CT imaging is recommended to rule out lymph nodes or distant metastases in patients fit enough for curative salvage treatment”

NCCN Guidelines « prostate » 4.2018 :

« Consider ^{11}C -choline or ^{18}F -fluciclovine PET/CT or PET/MRI for further soft tissue evaluation or ^{18}F sodium fluoride PET/CT for further bone evaluation. »

« Imagerie du squelette : ^{18}F -F Na est plus sensible mais moins spécifique (!) que SO et les études de phase 3 ont été réalisées avec SO. ^{18}F -F Na à considérer après la SO si forte suspicion clinique de métastase osseuse. »

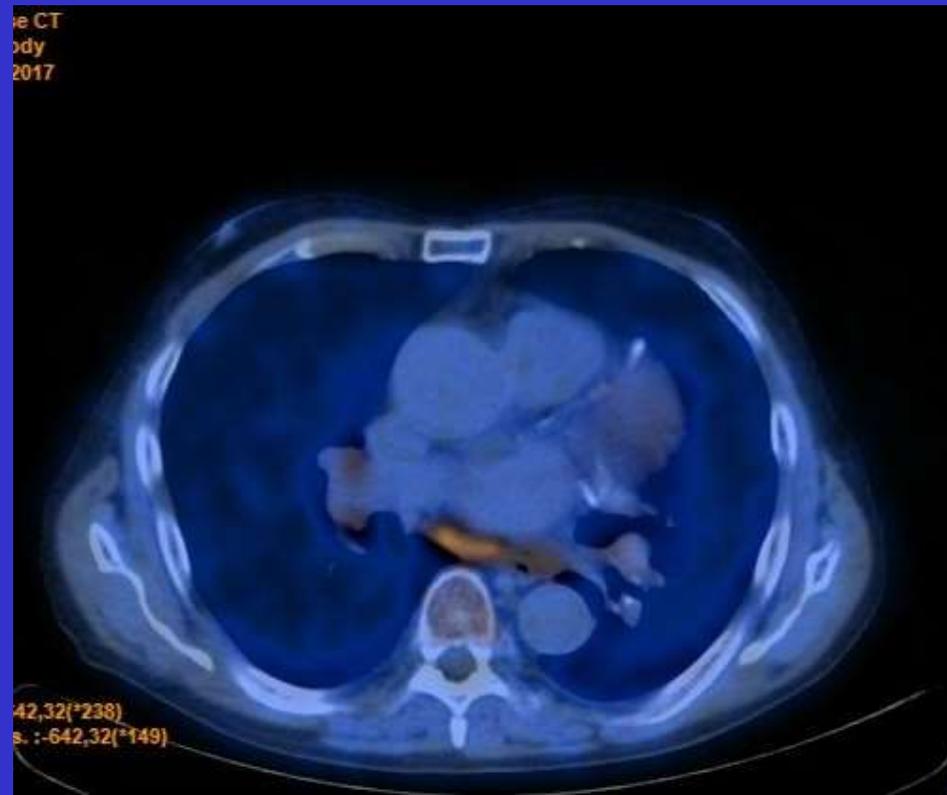
Imagerie en cas de surveillance de N1, récurrence occulte, CPRC

Spécificité de la TEP/TDM à la FCH

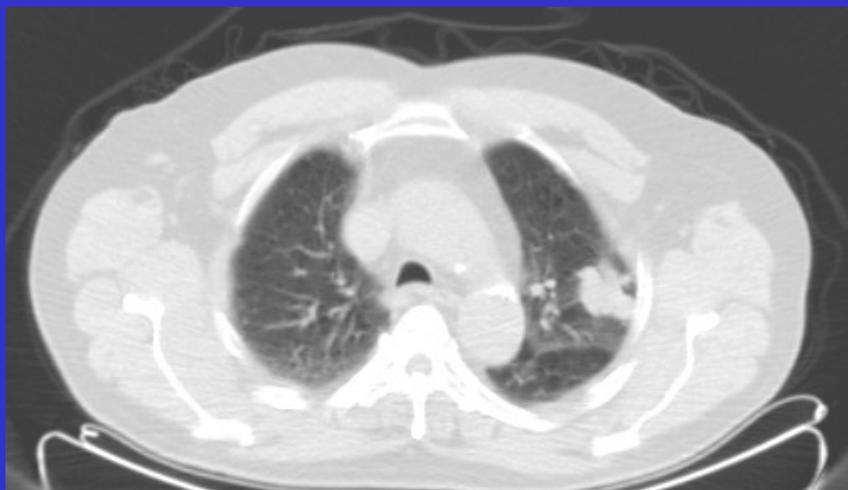
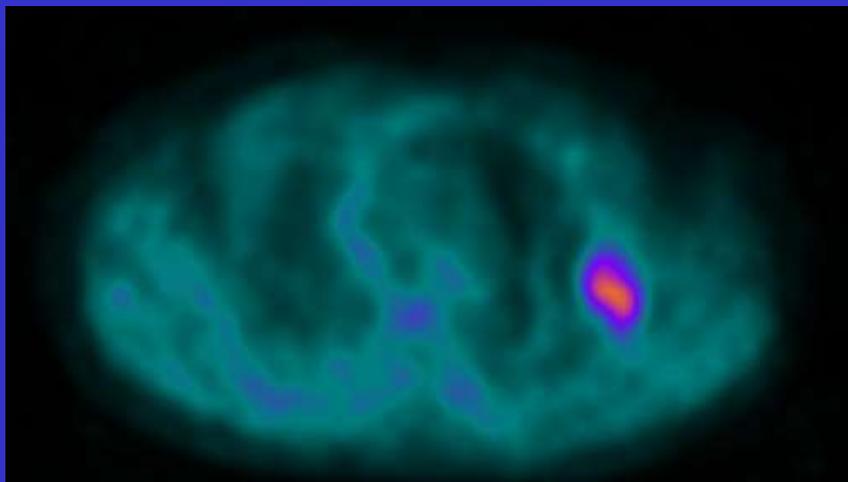
Peuvent fixer la FCH :

- Cancers : CHC, poumon, côlon, cerveau, ORL, œsophage, sein, ovaire, vessie....
- Tumeurs bénignes: adénome colique, HNF, parathyroïdes adénomateuses ou hyperplasiques, adenome oncocytaire
- Thyroïdite
- Inflammation et infection, gg réactionnels en particulier gg médiastinaux et inguinaux

FCH, ganglion médiastinal non spécifique



TEP/TDM à la FCH : découverte de second cancer



Cancer de la prostate
Découverte fortuite d'un
nodule pulmonaire FCH+
Anapath: carcinome peu
différencié à grandes cellules

Stadification initiale :

Imagerie limitée au CP à risque métastatique

- Intermédiaire : T2b-T2c
OU Score de Gleason = 7
OU concentration sérique de PSA
entre 10 et 20 ng/mL
- Elevé : T3-T4
OU score de Gleason = 8 ou plus
OU concentration sérique de PSA > 20 ng/mL

FCH POUR LA STADIFICATION INITIALE du CP

- ▣ Stadification locale:
 - Atteinte capsulaire, vésicules séminales
 - limitée par la résolution spatiale
 - < IRM
- ▣ Stadification ganglionnaire: (*Hacker J.Urol 2006*)
 - 50% d'atteintes ganglionnaires en dehors des régions ilio-obturatrices ?
 - Élargissement du curage?
 - Faux négatifs: micrométastases
- ▣ Extension à distance: (*Langsteger Sem. Nucl Med 2006*)
 - Atteinte ganglionnaire non-régionale
 - Atteinte osseuse (lésion unique douteuse, Paget)

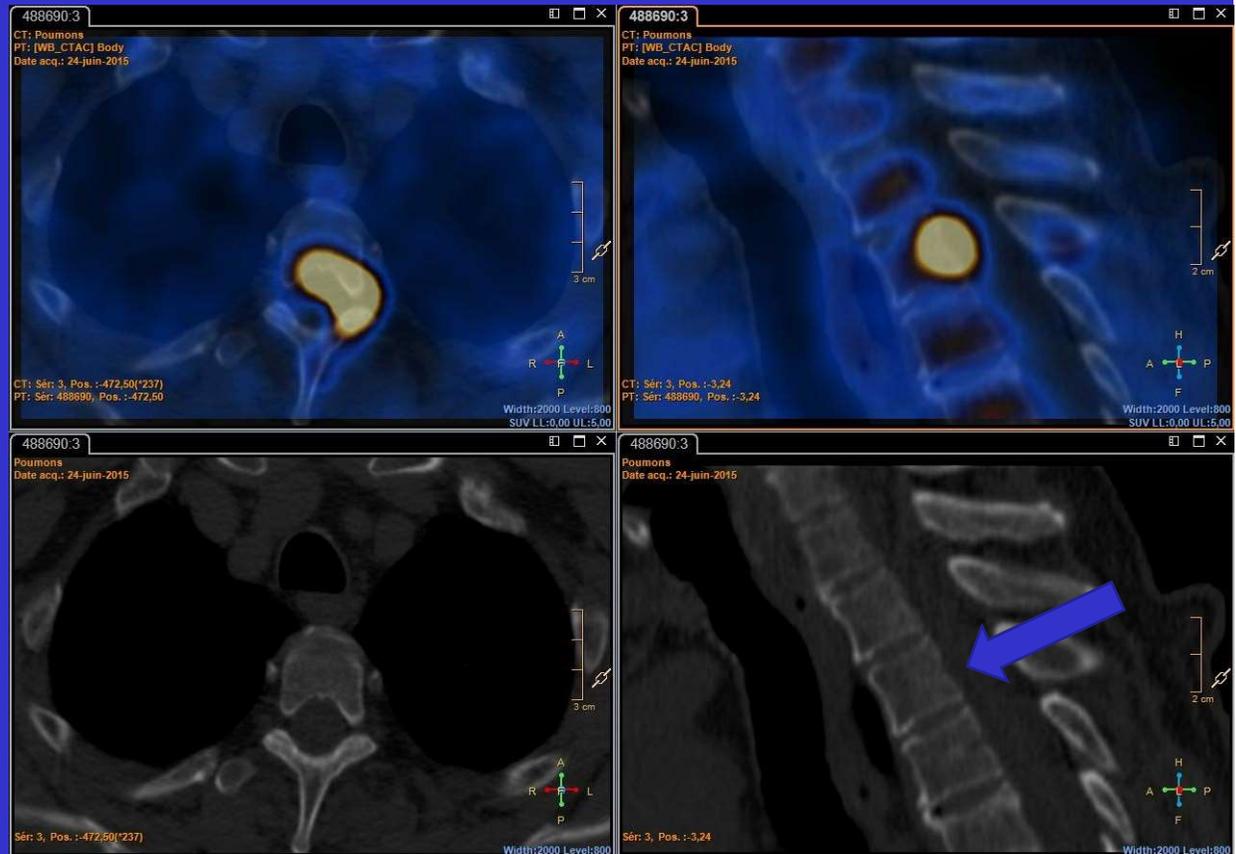
Stadification initiale : FCH et invasion ganglionnaire

Etude	n	Sensibilité	Spécificité
Poulsen, BJU 2010	25	100%	95%
Beheshti, Radiology 2010	130	45% (> 5 mm: 66%)	96%
Schiavina, Eur Urol 2008*	57	60%	98%
De Jong, JNM 2003	67	80 %	96%

Steuber Eur J Cancer 2010, 20 pts, Se 0% mais fluoroETHYLcholine

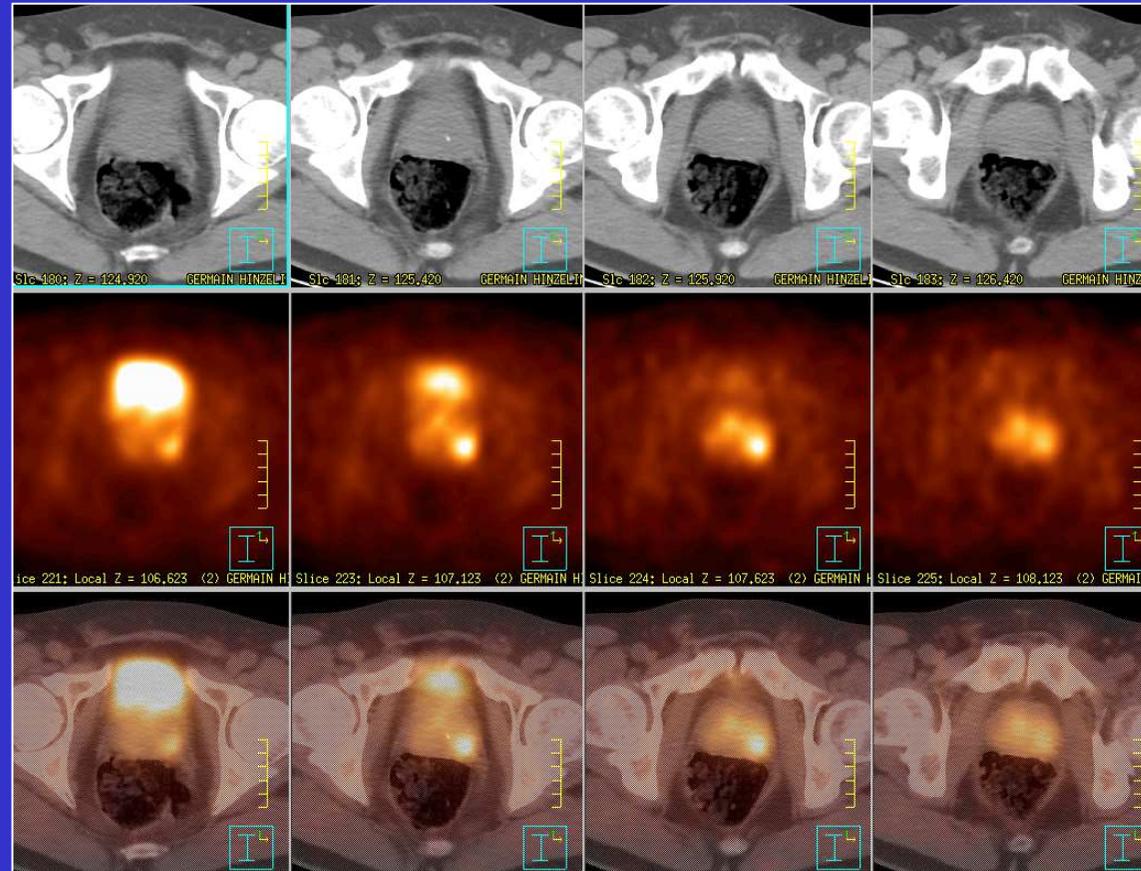
- En pratique on ne considère que la VPP, en particulier pour guider le curage ganglionnaire vers des sites FCH + qui ne seraient pas explorés en routine

TEP/TDM FCH métastase osseuse invisible en TDM



Adénocarcinome prostatique Gleason 8 (3+5)
Concentration sérique du PSA = 11 ng/mL

Cancer de la prostate : stadification initiale par la TEP/TDM à la FCH

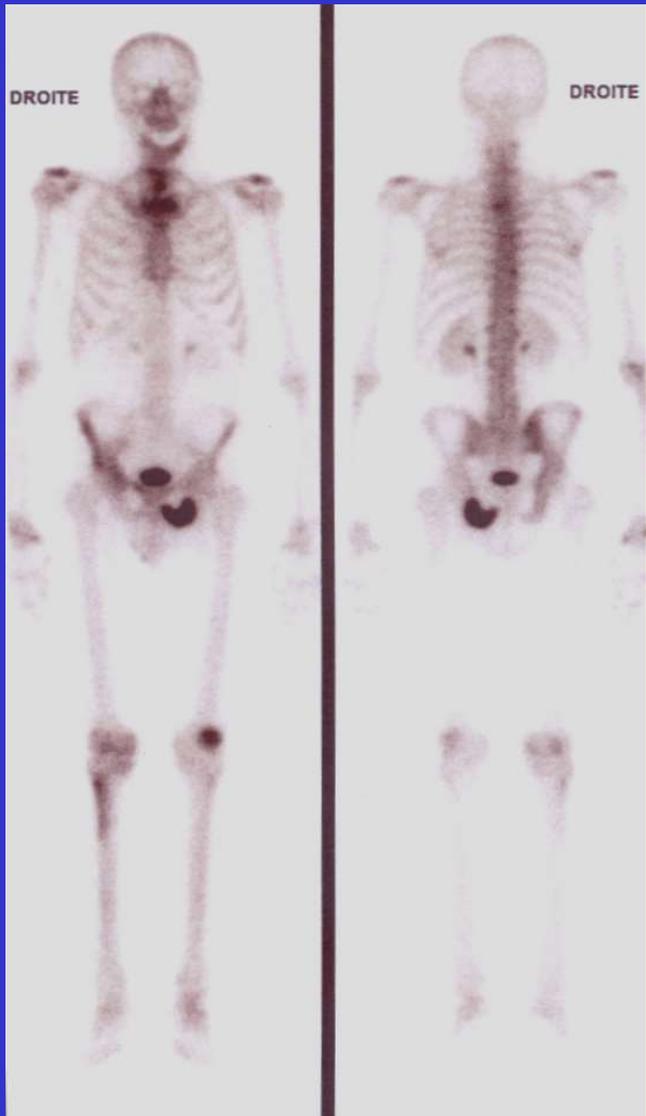


Localisation intraprostatique

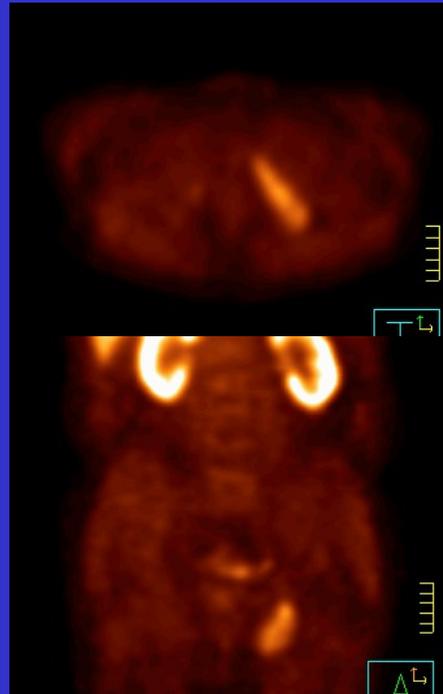
H 56 ans, PSA 24 ng/mL, Gleason 7



FCH et stadification initiale. Méta osseuse ?



FCH



TDM



73 ans, ADK prostate bilatéral Gleason 6 (3+3),
PSA 8 ng/mL

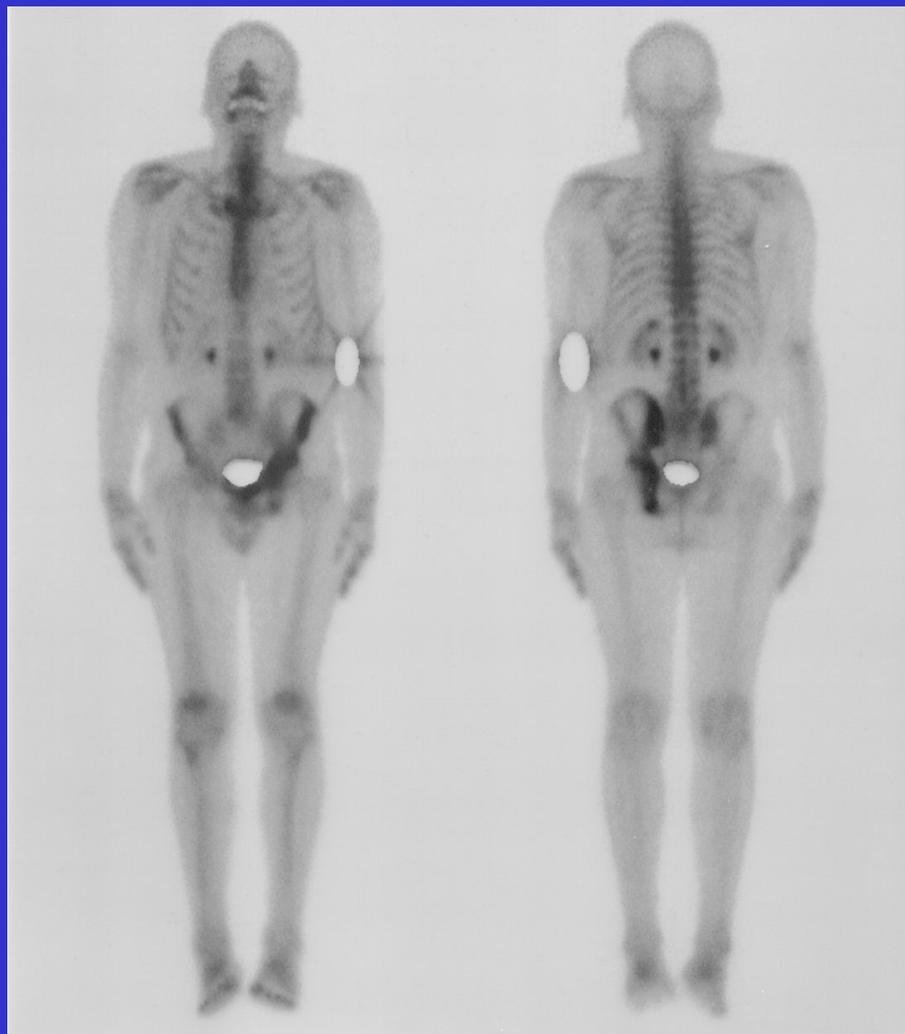
Scinti os : M+ ou Paget ?

⇒ Radiothérapie or hormonothérapie ?

FCH + méta osseuse confirmée

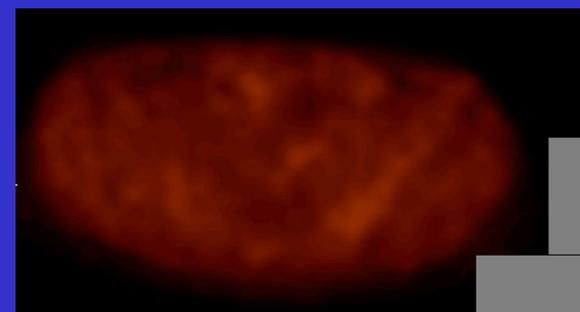
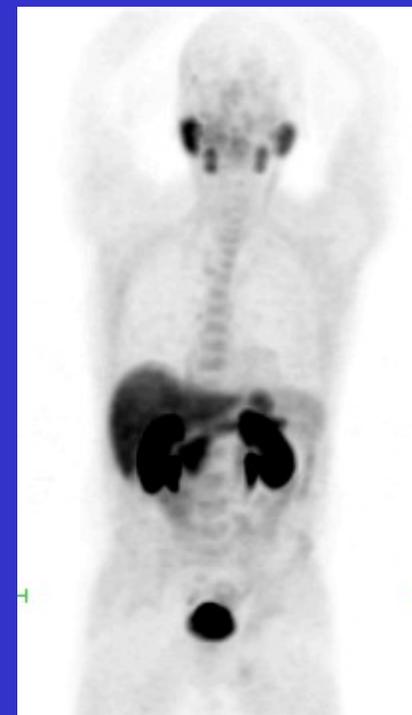


FCH et stadification initiale – Autre patient



Maladie de Paget confirmée

FCH



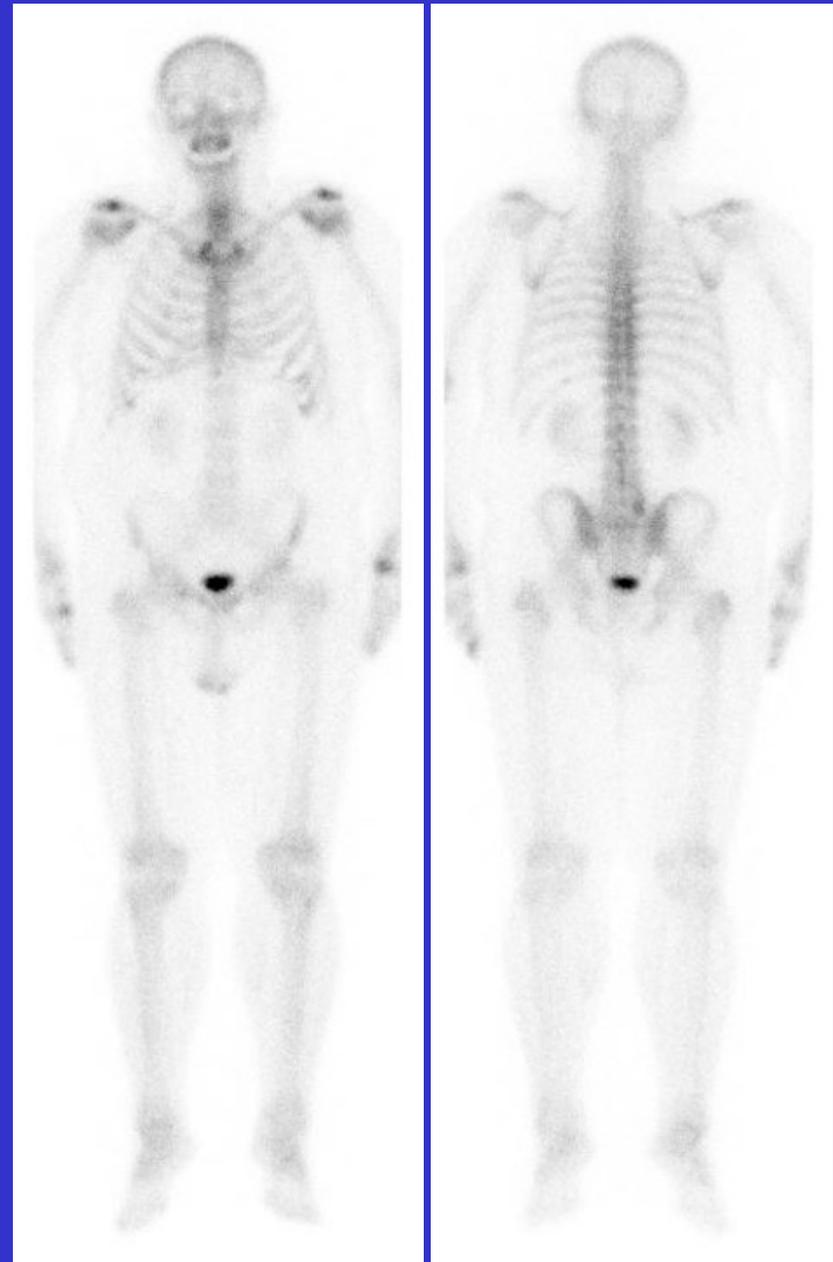
FCH fusion TEP/TDM

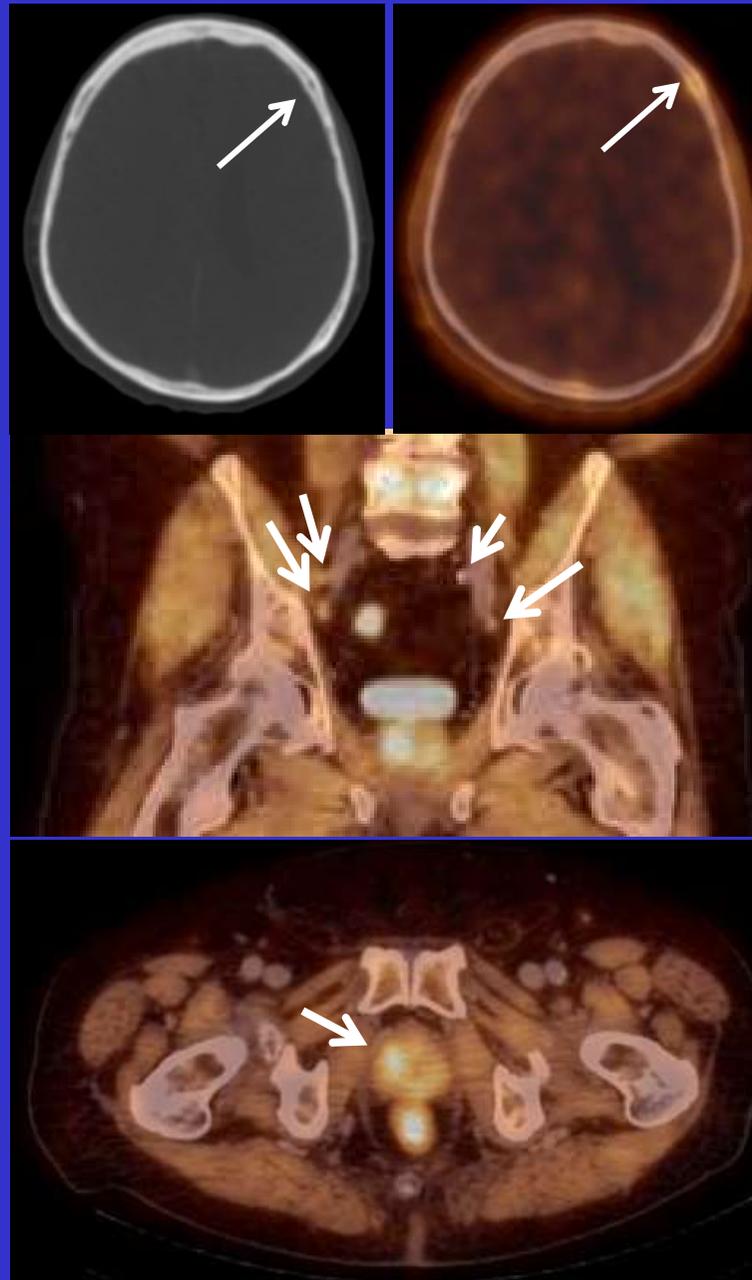
Cas clinique
(Ass Prof S Balogova, Bratislava)

Patient de 70 ans
CP diagnostiqué par biopsie,
score de Gleason 6 (3+3),
concentration sérique de PSA =
10 ng/mL.

Risque métastatique
intermédiaire.

7/2016 Scintigraphie du
squelette négative





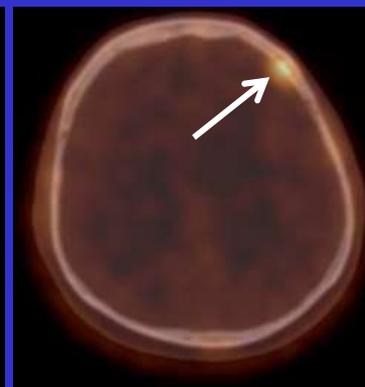
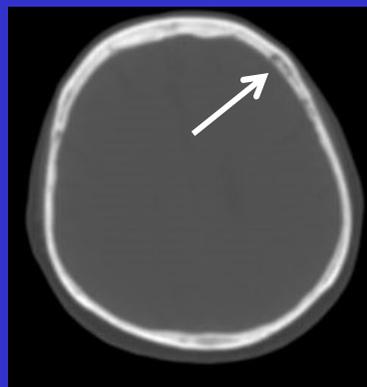
7/2016 TEP/TDM FCH + prostate, 4 gg pelviens, 1 foyer crânien

(suite) Le nombre de foyers à distance étant de 5, le CP est considéré comme oligométastatique de novo.

Le choix thérapeutique est la radiothérapie qui est pratiquée sur la loge prostatique et sur les ganglions lymphatiques iliaques externes.

Le nadir de la concentration sérique de PSA après radiothérapie est de 2,8 ng/mL, valeur jugée comme non satisfaisante.

Une nouvelle TEP FCH est pratiquée à 1 an.



7/2017 TEP FCH : réponse des foyers de la prostate et des gg pelviens, persistance (plus intense) du foyer crânien non irradié.

Récidive biologique du CP

Après prostatectomie : concentration sérique du PSA > 0,2 ng/mL (2 valeurs consécutives)

[Stephenson, J Clin Oncol 2006 : 3973 ; European Association of Urology Guidelines on prostate cancer, 2012]

Après radiothérapie externe exclusive : élévation de la concentration sérique du PSA > 2 ng/mL au-dessus du nadir post-radiothérapie

[Amling, J Urol, 2001: 1146 ; European Association of Urology Guidelines on prostate cancer, 2012]

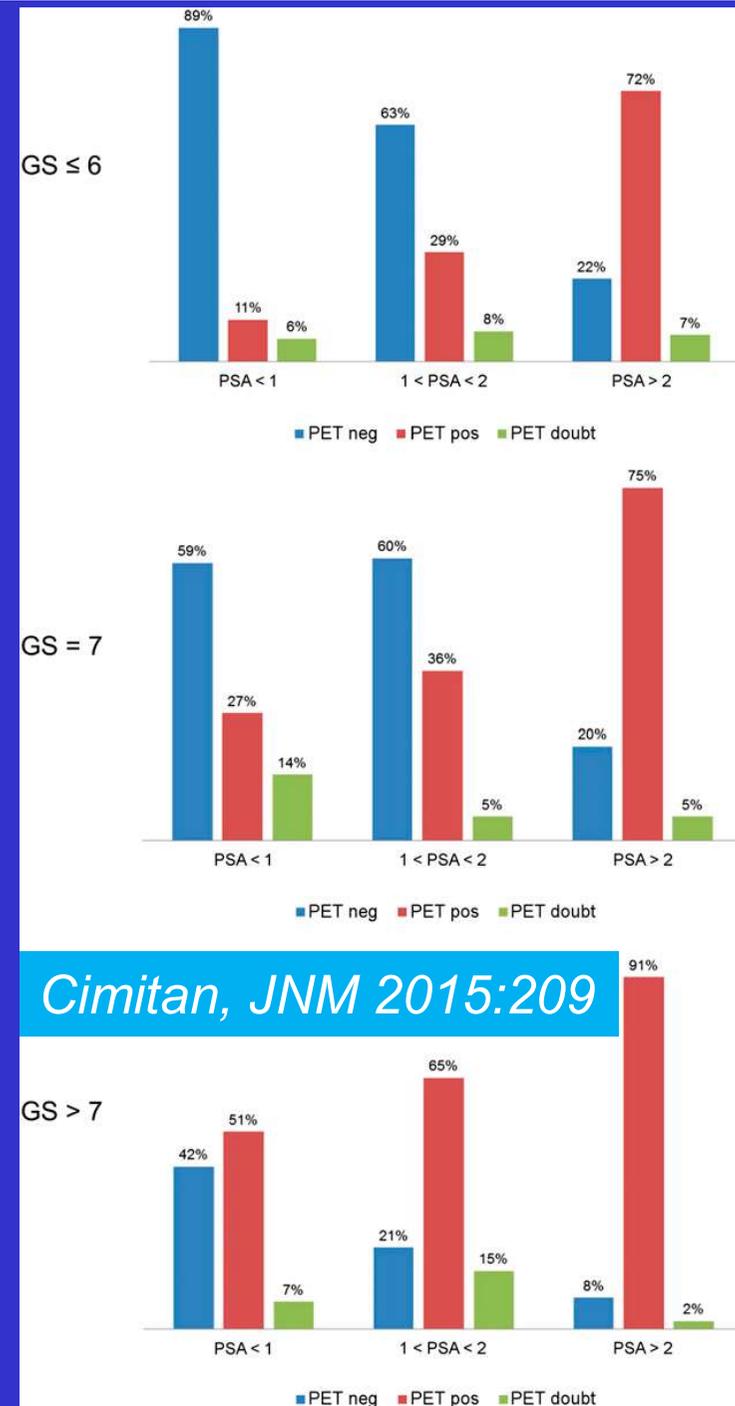
DETECTION DES RECIDIVES par FCH

- Schmid, *Radiology* 2005
 - 9/9 FCH + (PSA = 14 ± 15 ng/mL)
 - Récidive locale = 4, métas gg = 5, métas os = 1
- Heinisch, *Mol Imaging Biol* 2006
 - 8/17 FCH + = 47% (PSA < 5 ng / mL)
- Cimitan, *EJNMMI* 2006
 - 54/100 FCH + = 54% (PSA < 5 ng / mL)
 - FCH – : 89% PSA < 4, 87% Gleason initial <8
- Husarik, *EJNMMI* 2008
 - 57/68 FCH + = 84% et 71% si PSA < 2 ng/mL.
- Pelosi, *Radiol Med* 2008
 - 24/56 FCH + = 43% et 20% si PSA < 1 ng/mL, 44% 1<PSA<5
- Steinert, *Nuklearmedizin* 2009
 - FCH TEP/TDM 3 phases : 38/47 FCH + = 81%, et 31% si PSA < 2 ng/mL. Temps tardif utile dans 10/47= 21%
- Wang, *Radiother oncol* 2009
 - Détermination par FCH de la ré-irradiation des récives locales
BTV > GTV

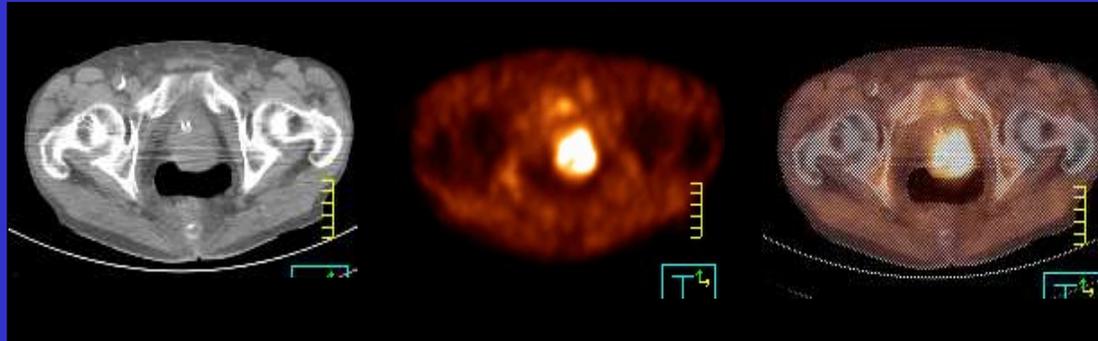
Détection de la récurrence biologique du CP (RBCP) par **TEP FCH**

Gauthé W J Urol 2018 Epub
 59 RBCP comparaison prospective FCH, F Na et IRM de diffusion.
 Impact global 41%, décidé à 39% sur FCH, 7% F Na, 10% IRMd (réponses multiples possibles).

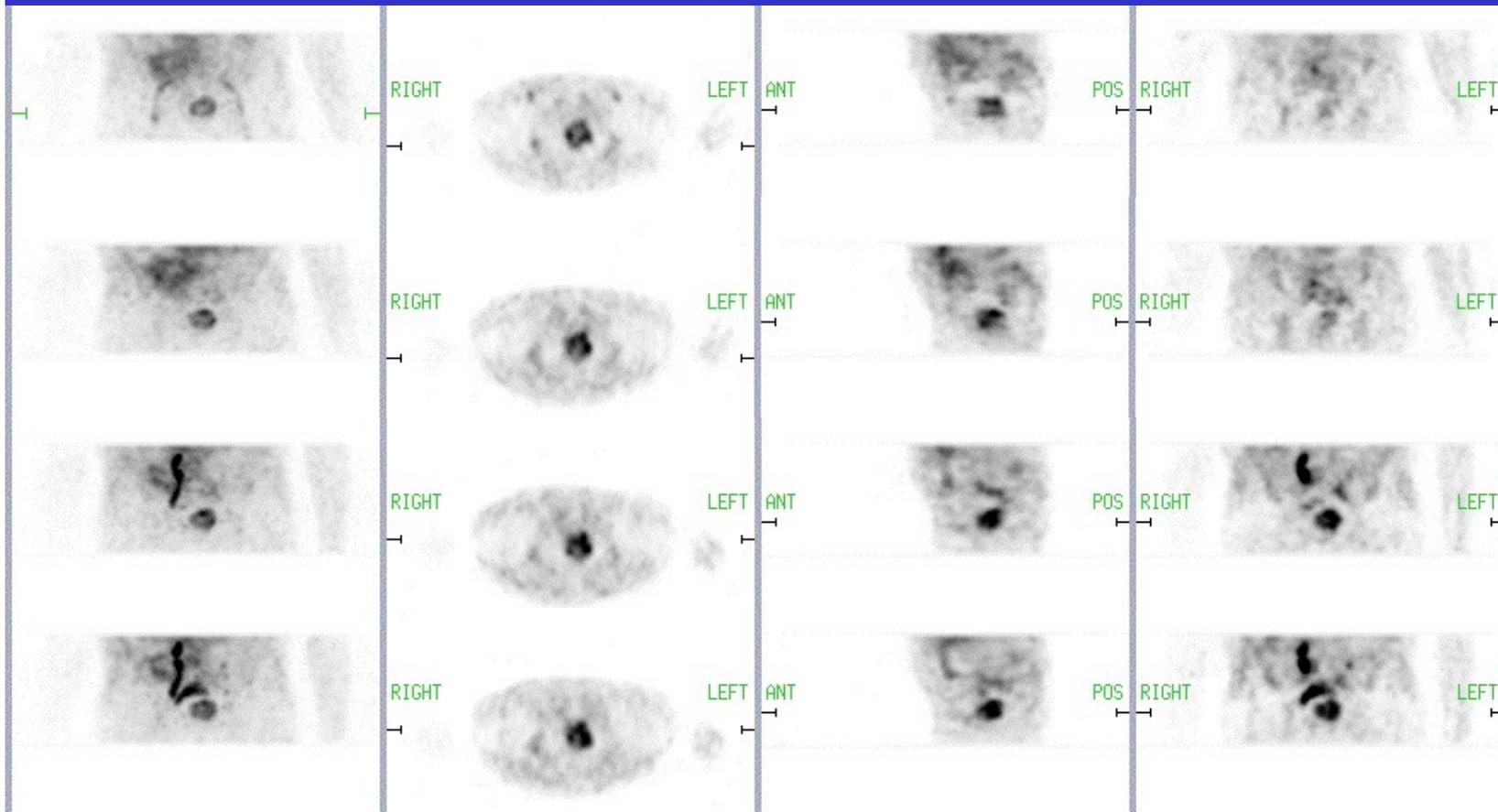
Evangelista Nucl med Commun 2018 :260. 324 RBCP, 131 FCH + (40%) 60% des RBCP avec temps de doublement du PSA < 6 mois avaient un CP oligométastatique FCH +.



Récidive locale TEP FCH



- ADK prostate 1999
- Récidive locale



1ère min

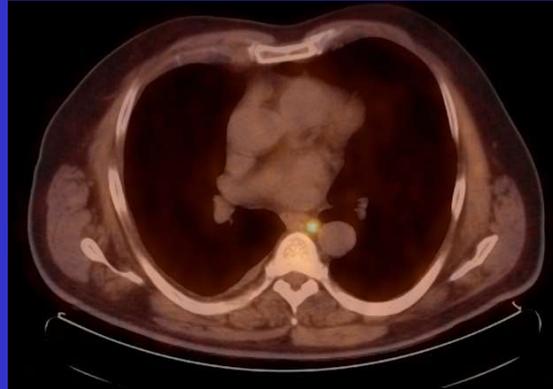
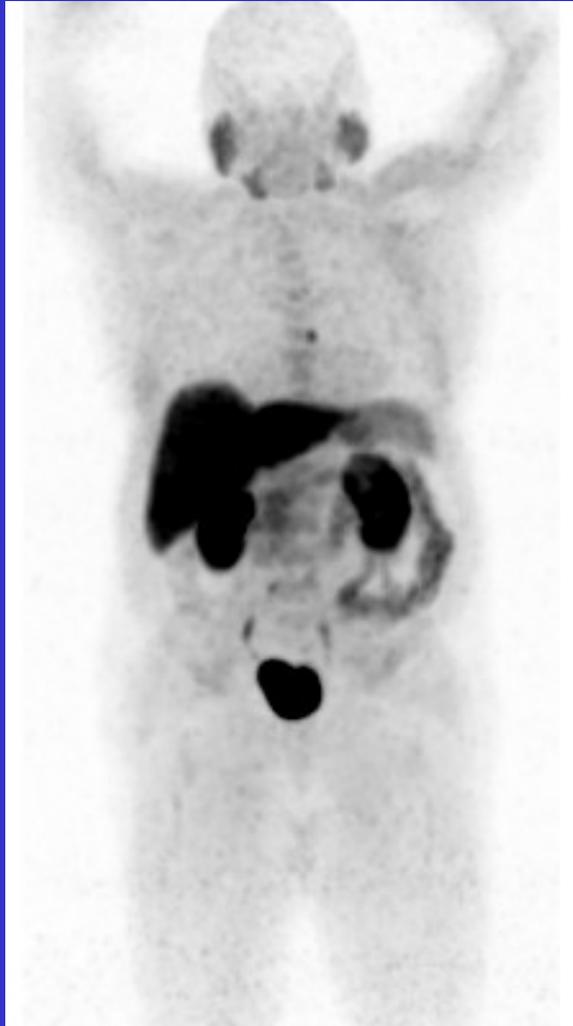
3ème min

5ème min

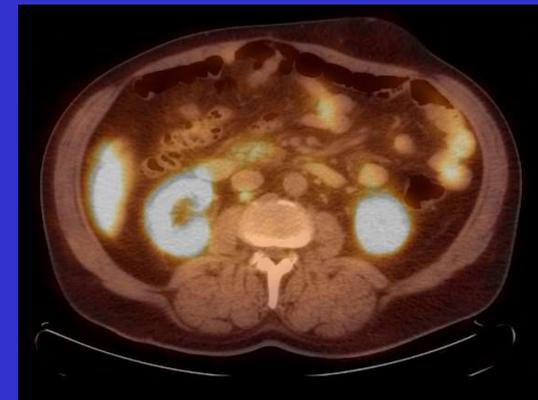
7ème min



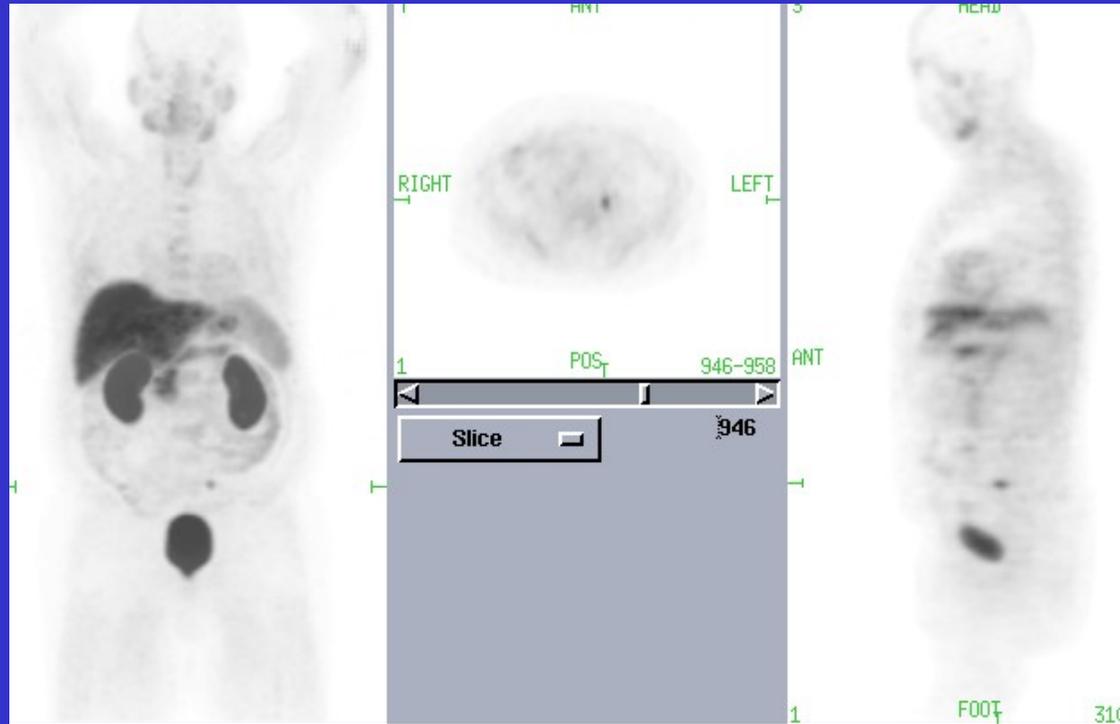
Récidive gg abdominale et thoracique TEP FCH



tt initial : curage gg + RT + HT
PSA fin tt = 0,14
PSA à récurrence = 4,9
PSA à TEP (1 mois après) = 6,9
IRM doute gg lombo-aortique

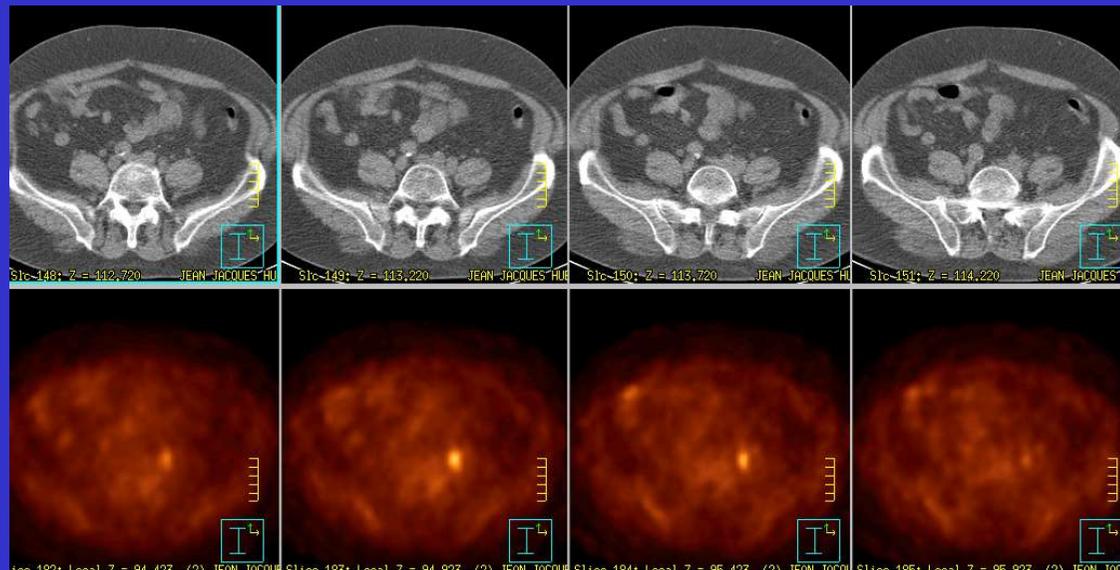


RT pelvienne remplacée par IMRT.
PSA=3,8 à 6 mois puis 12,6 à 9 mois

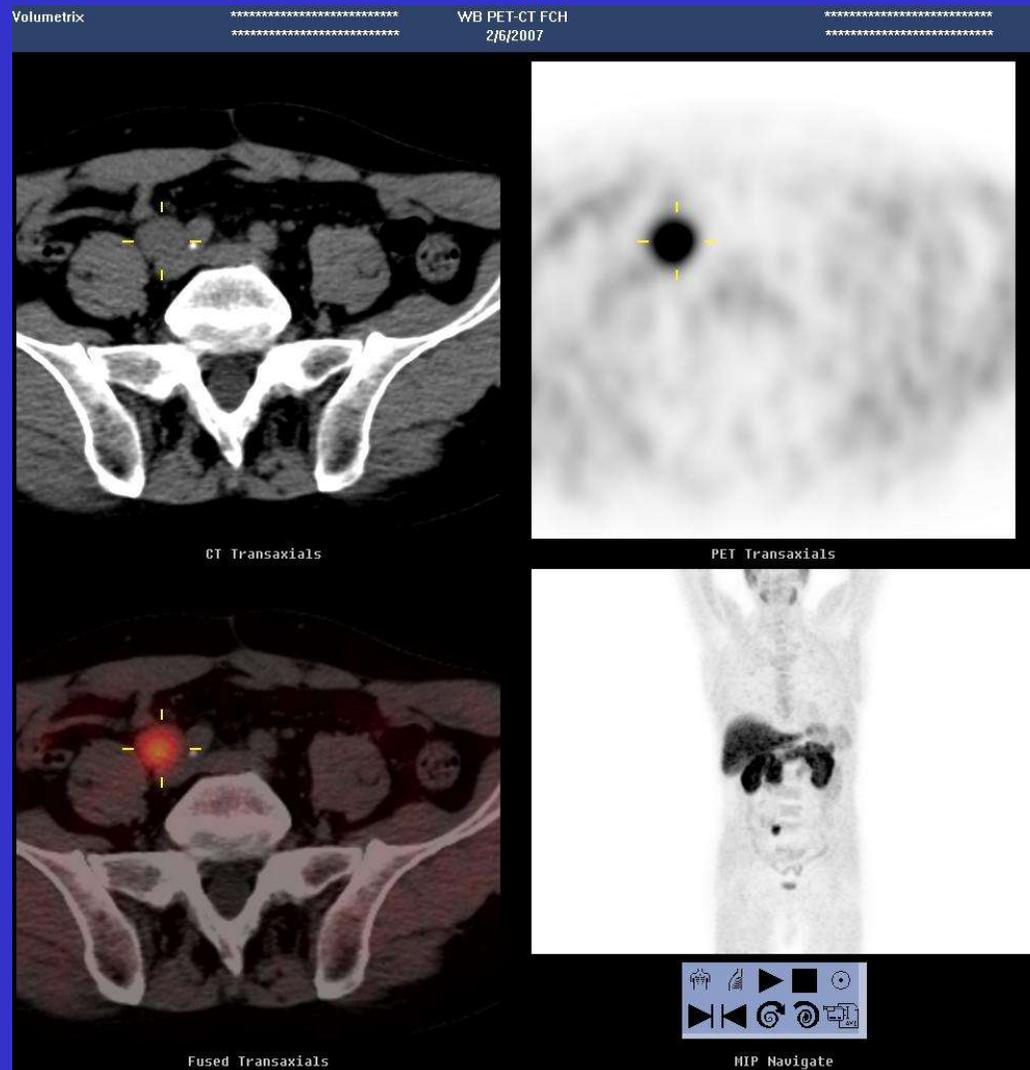


• TEP FCH récidive ganglionnaire

- ADK prostate Gleason 8
- Enantone 1995 –2000
- RTE en 2000
- Récidive biologique
- FDG – IRM -



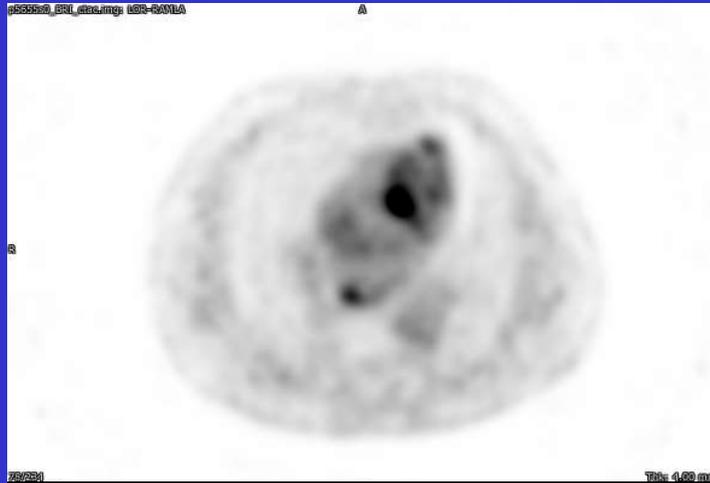
Récidive gg après prostatectomie et radiothérapie TEP FCH (Dr M Cimitan, Aviano)



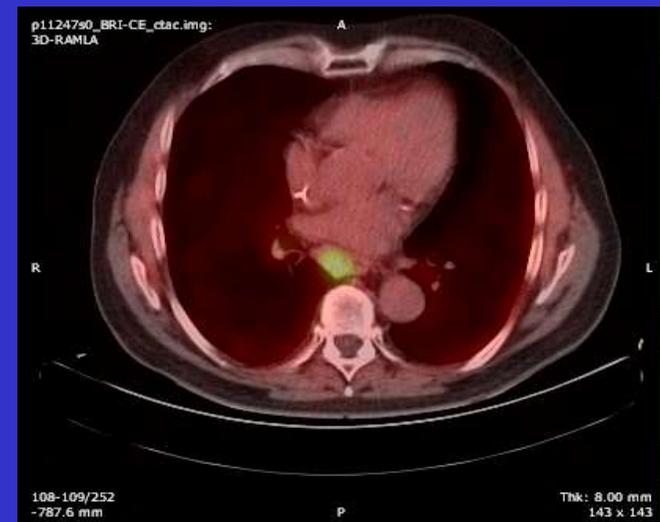
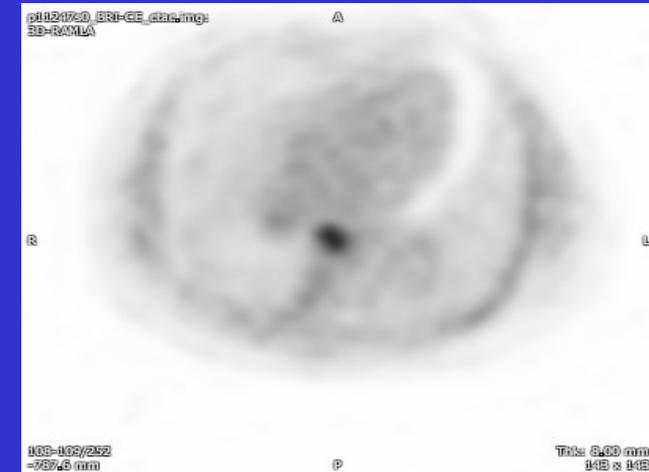
**PSA: 0,68 ng/mL,
Gleason = 9**

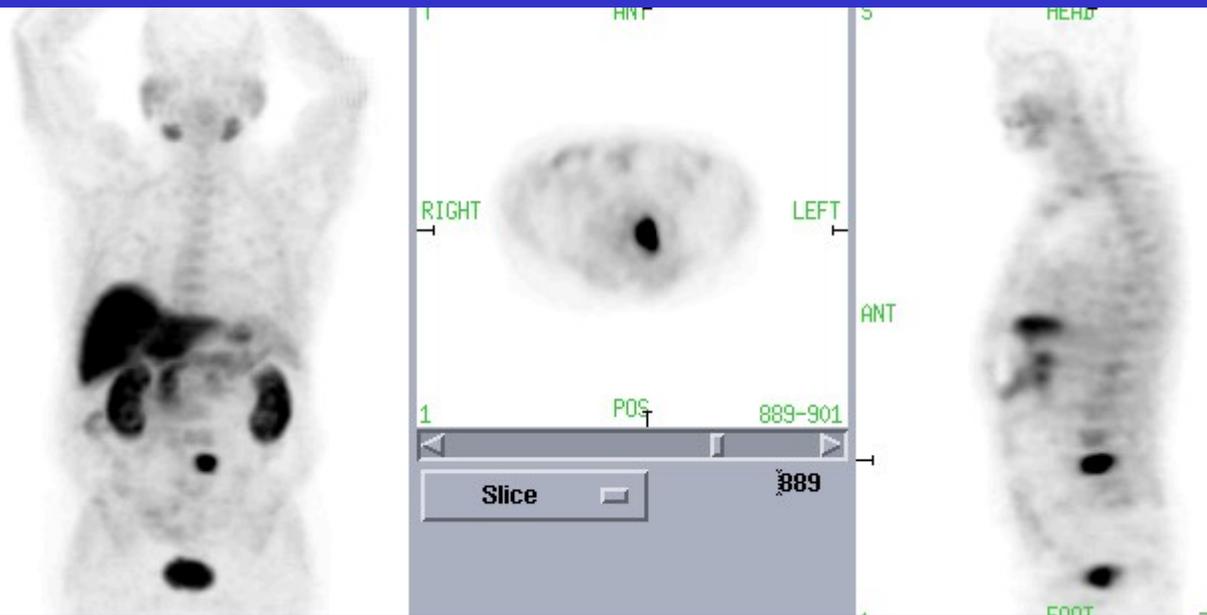
TEP FCH : récurrence dans un ganglion thoracique confirmé

FDG

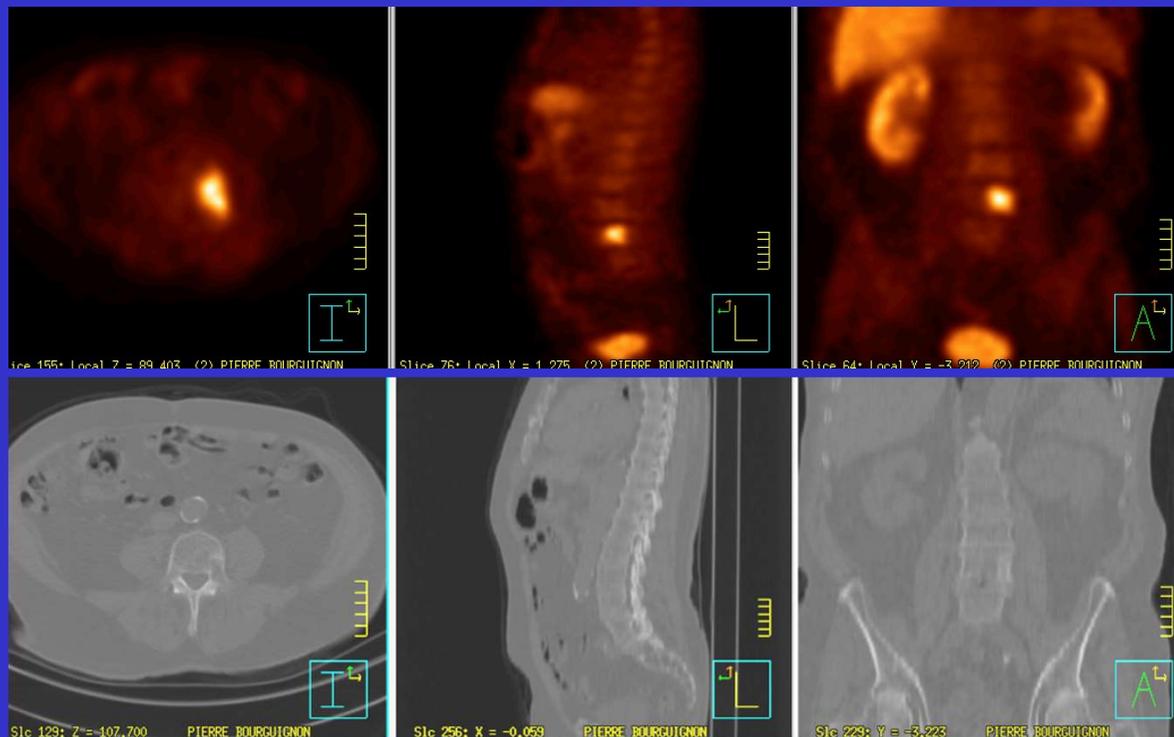


FCH





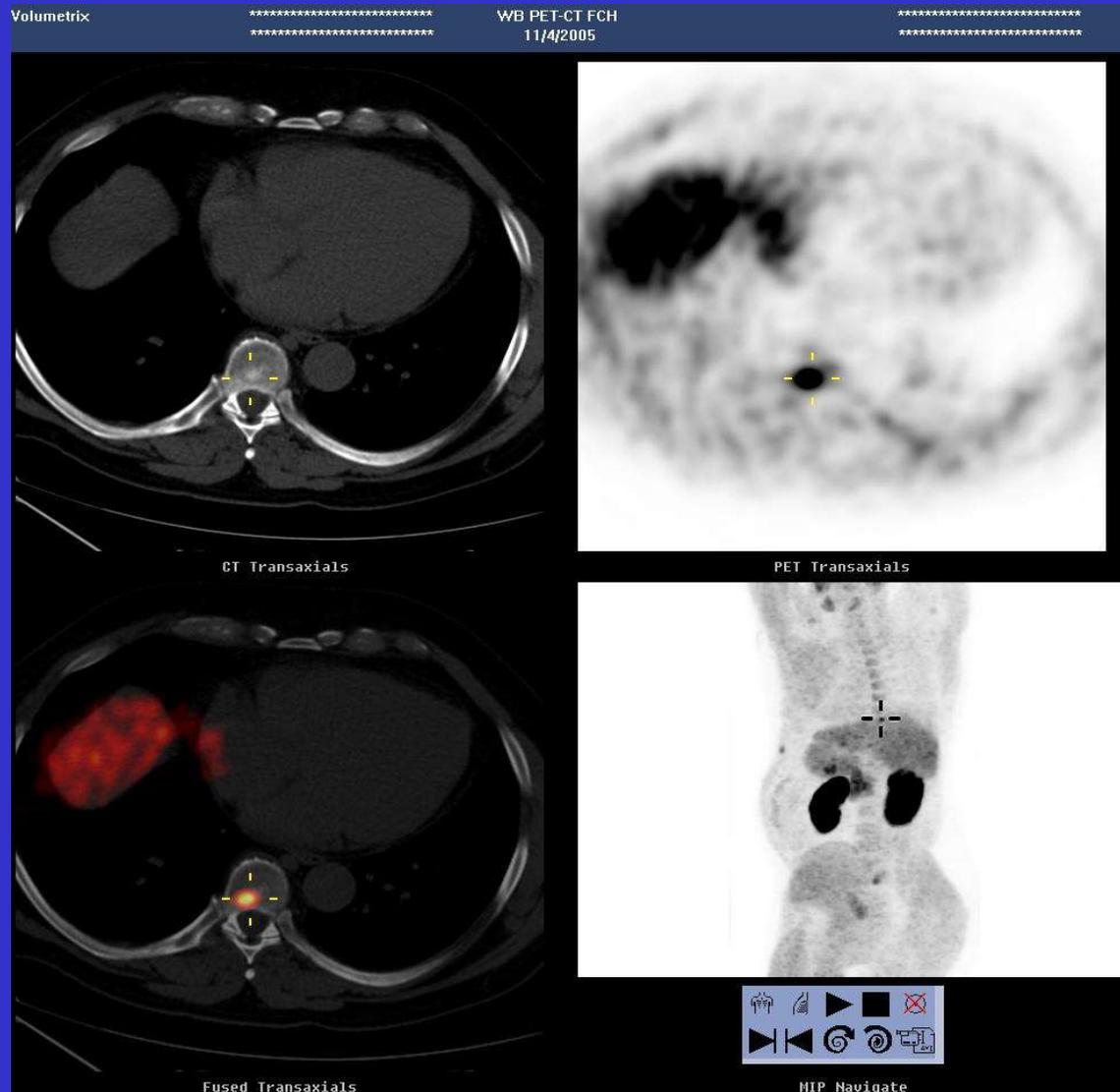
• **TEP FCH :**
métastase
unique du
rachis lombaire



- **Prostatectomie 1998**
- **Récidive biologique**
- **PSA = 9 ng/mL**
- **Zoladex en cours**



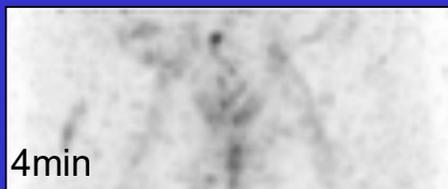
TEP FCH : Récidive après prostatectomie et radiothérapie Métastase rachidienne (Dr M Cimitan, Aviano)



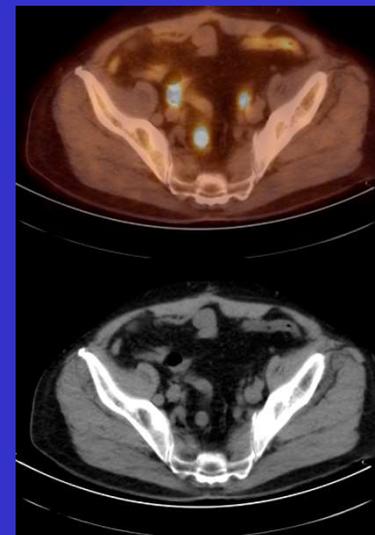
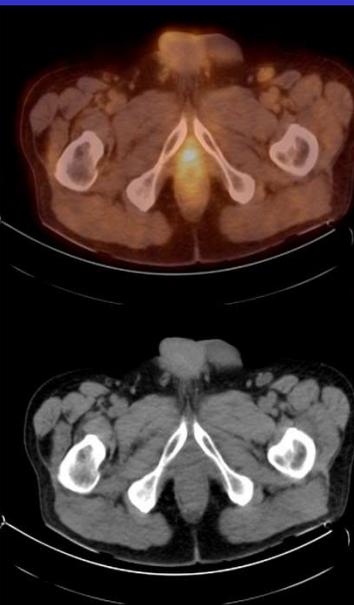
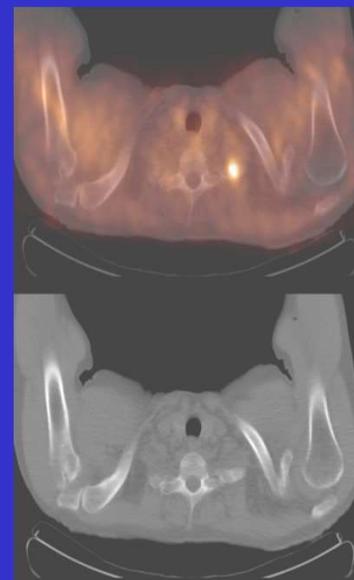
PSA: 0,53 ng/mL,
Gleason = 9



TEP FCH. Récidive locale & gg & os



tt initial : prostX puis
RT, PSA à TEP=2,7
ICHOROPRO DI-03



Impact: HT remplacée
par IG-simRT.
PSA 0,3 à 7 mois puis
0,55 à 14 mois
Décision d'HT.

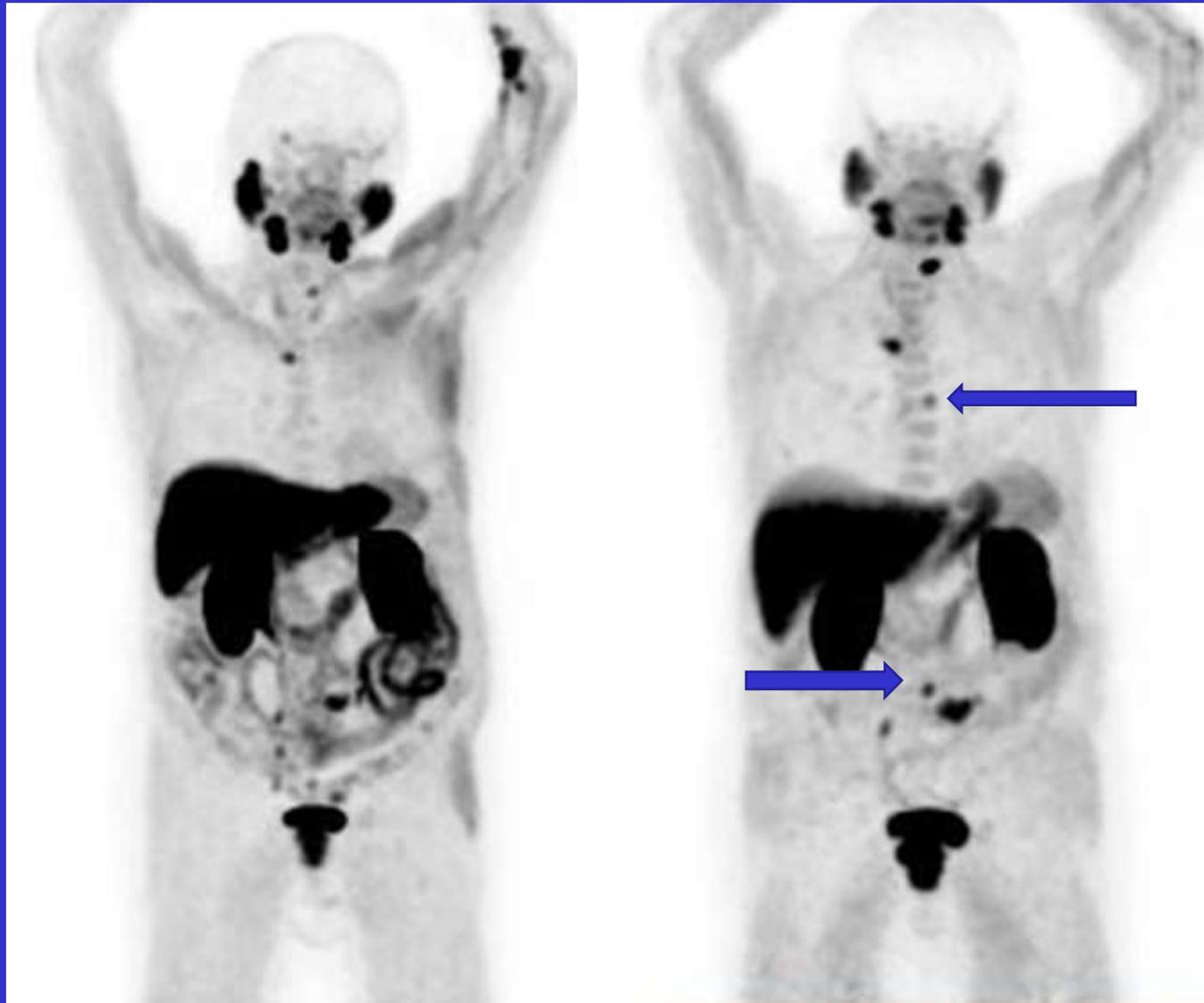
Pour l'étude, changt
de prise en charge =
56%
Adéquat dans 89%
des cas. Gillebert
PloS One 2018:
e0191487

^{11}C -choline ou FCH pour le suivi thérapeutique des métastases du CP

- Au stage de CP résistant à la castration (CPRC), les options thérapeutiques se diversifient (chimio)
- Les plus récentes (cabazitaxel, abiratérone, enzalutamide, ^{223}Ra , sipuleucel T ...) sont très coûteuses
- Il est donc important d'évaluer rapidement la réponse thérapeutique et de modifier le traitement en cas de progression
- La concentration sérique de PSA n'est plus un marqueur aussi fiable à ce stade.
 - une augmentation peut refléter la lyse des cellules cancéreuses
 - une diminution peut refléter une réduction de la masse tumorale par exemple par radiothérapie, alors que d'autres lésions progressent

La TEP est d'autant plus utile que la réponse peut être dissociée selon les lésions, ce que la biologie (y compris les cellules circulantes) ne peut refléter

TEP/TDM FCH évaluation de chimio pour un CPRC



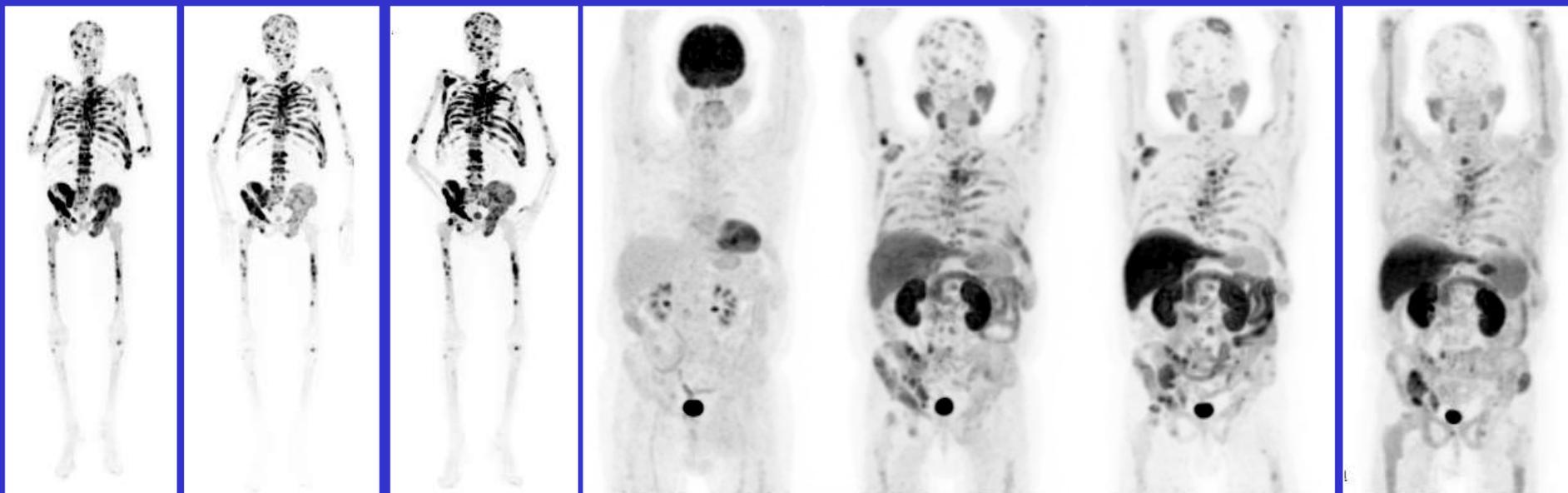
Avant
chimiothérapie

Après 9 cycles de
Docétaxel



Suivi par TEP d'un adénocarcinome prostatique résistant à la castration (CPRC).

A ce stade, la FCH est utile, plus exacte que l'IRM du rachis



26/4/2010

17/9/2010

17/12/2010

7/2/2011

10/2/2011

19/5/2011

25/8/2011

FNa

FNa

FNa

FDG

FCH

FCH

FCH

Docetaxel Mitoxantrone

09/2009-04/2010 07-11/2010



Cabazitaxel

06-08/2011

Abiratérone

08/2011

Les radiopharmaceutiques

Un analogue d'acide aminé :
le ^{18}F -FACBC ou fluciclovine

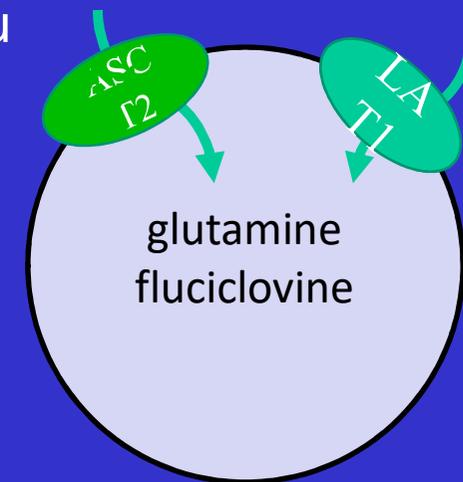
Autre traceur métabolique : un acide aminé de synthèse analogue de la leucine, le FACBC (^{18}F) ou **fluciclovine** (^{18}F) a obtenu sous le nom d'Axumin® une AMM UE en mai 2017 en cas de **récidive biologique** de cancer de la prostate

Acide carboxylique anti 1-amino-3- ^{18}F -fluorocyclobutane-1
(ou FACBC)

Transport intracellulaire de la fluciclovine analogue au transport de la glutamine et leucine par les transporteurs LAT1 et ASCT 2

Non métabolisé et non incorporé à la synthèse des protéines

Accumulation au sein de la cellule cancéreuse



ASCT2 : alanine-sérine-cystéine transporteur 2

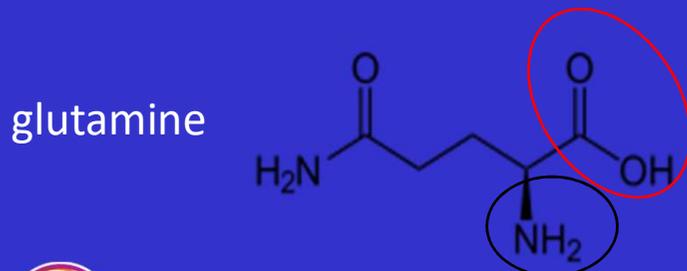
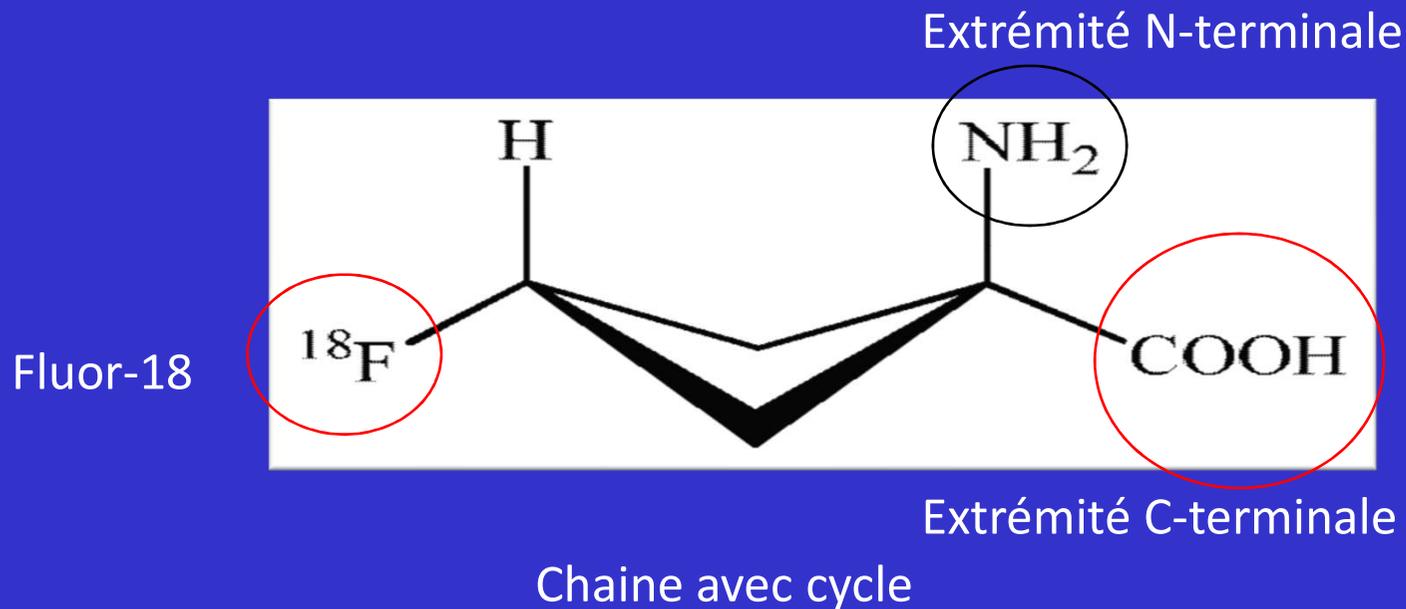
LAT1 : L- amino acide transporteur 1



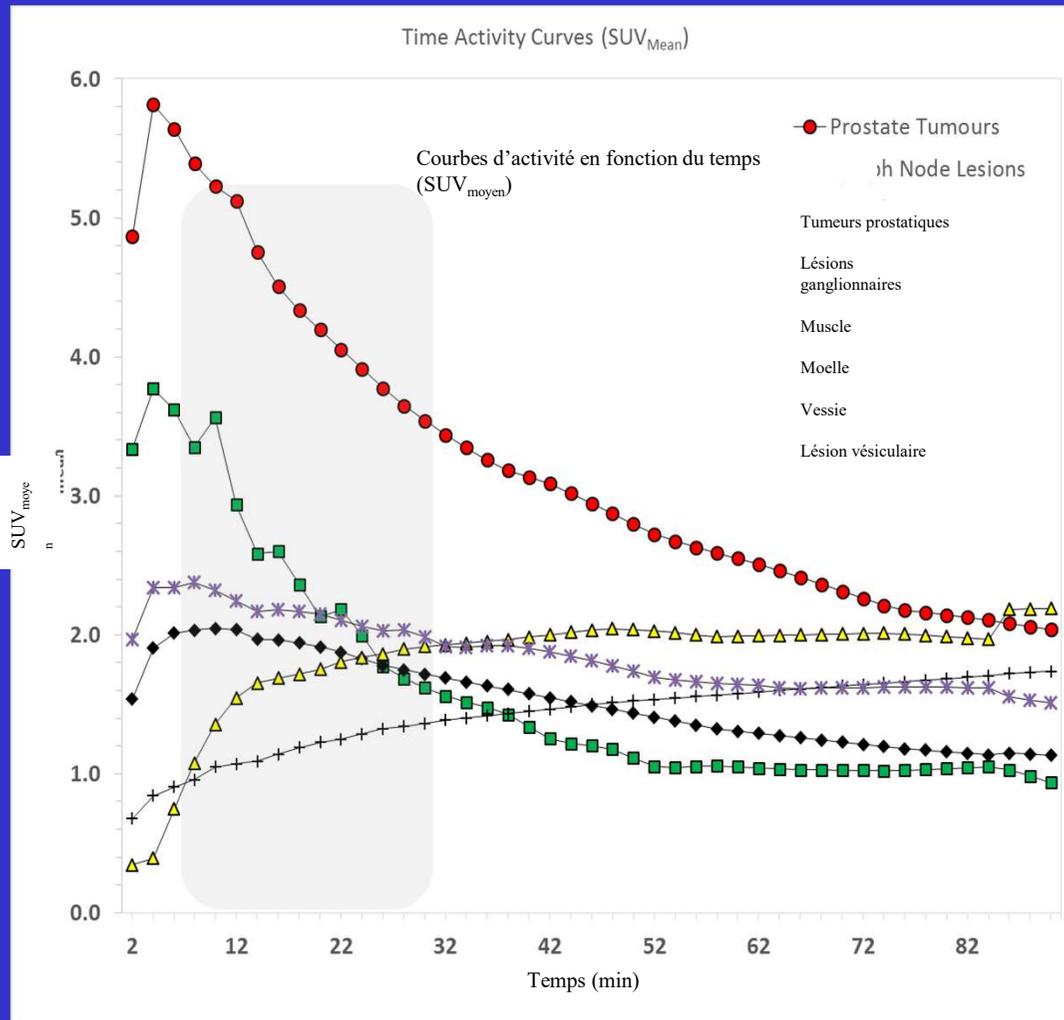
Des contraintes ...

Patient à jeun y compris hydrique depuis 4h, pas d'exercice musculaire depuis 24h

Activité injectée 370 MBq, dose efficace 8,2 mSv



PHARMACOCINÉTIQUE DE LA FLUCICLOVINE (^{18}F) : d'autres contraintes



- Le contraste entre le tissu tumoral et le tissu sain est maximal 4 à 10 min après l'injection
- diminution de 61 % de la fixation tumorale moyenne 90 min après.
- Pas de plateau de fixation durable.
- Fluciclovine (^{18}F) administrée sur la table de la TEP/TDM.
- Acquisition commencée 3 à 5 min après l'injection.

AxuminTM fluciclovine (^{18}F): Résumé des Caractéristiques du Produit



Fluciclovine (^{18}F) : traceur métabolique non spécifique

Lésions bénignes

prostatite, hypertrophie bénigne de la prostate ...

ostéome ostéoïde, méningiome
lésions inflammatoires et/ou infectieuses ...

Lésion intermédiaires

adénome tubulovilleux colique ...

Autres pathologies malignes

Gliome

Cancer ORL

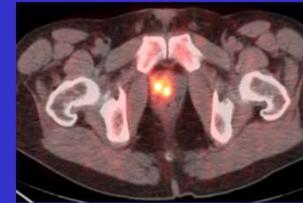
Cancer pulmonaire

Cancer du sein

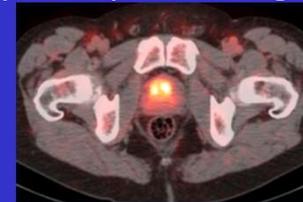
Myélome

Lymphome folliculaire ...

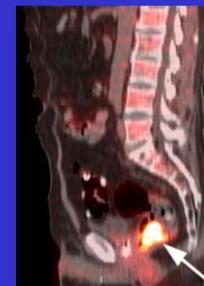
Prostatite



Hypertrophie bénigne



Polype tubulovilleux



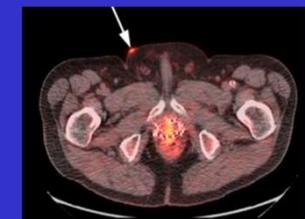
Néoplasie mammaire



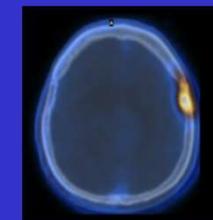
méningiome



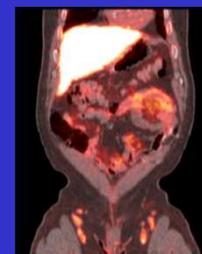
inflammation



Ostéome ostéoïde



Gg inguinaux inflammatoires

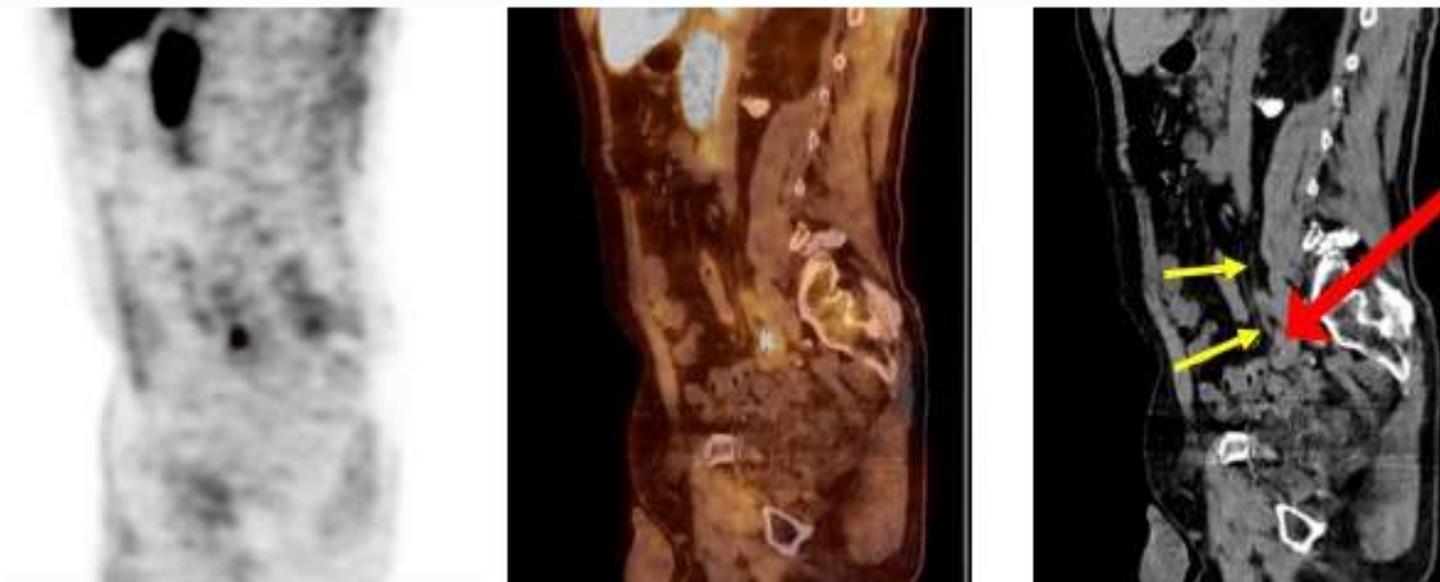


Récidive biologique après prostatectomie. PSA = 10 ng/mL

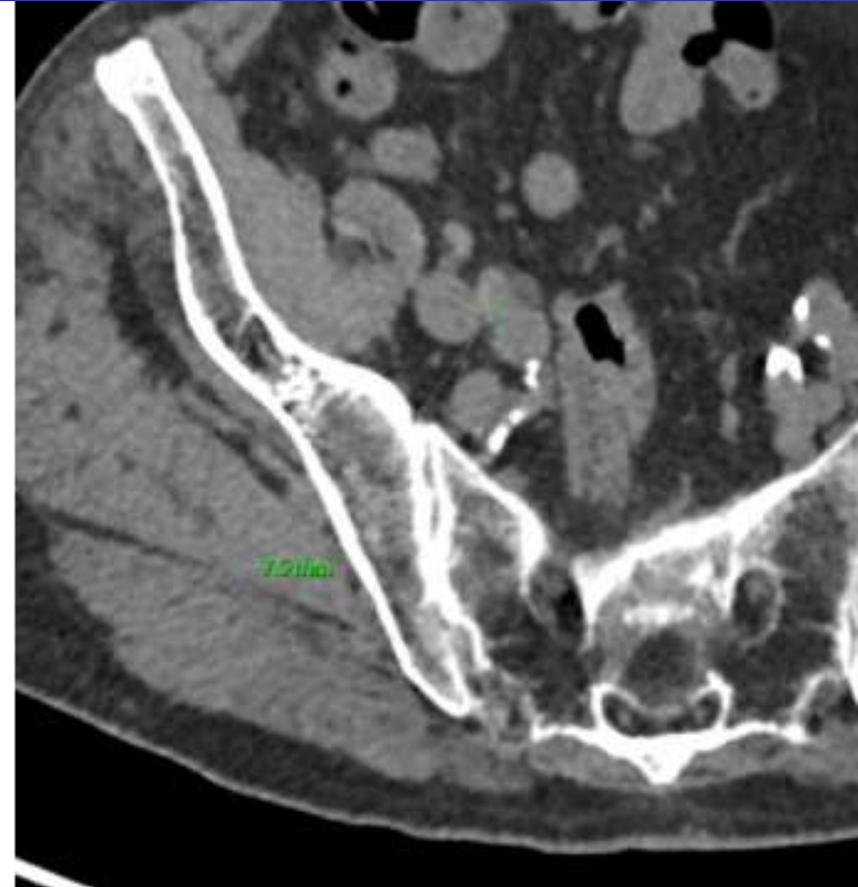
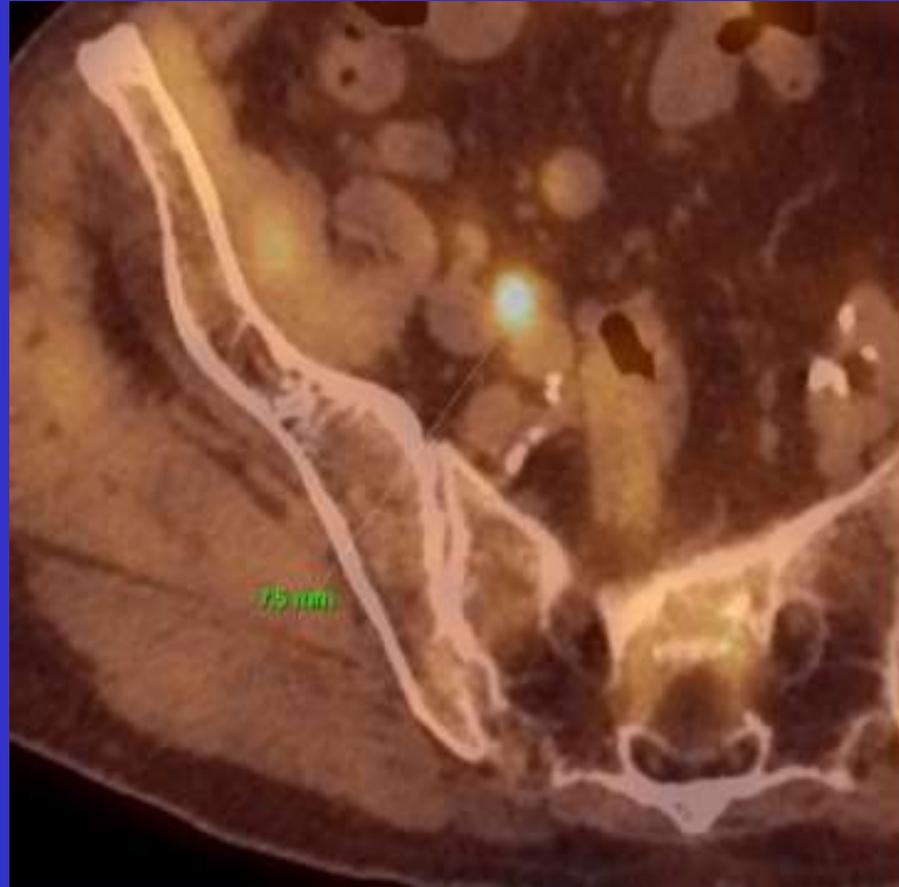
TEP Fluorocholine



TEP Fluciclovine



Récidive biologique après prostatectomie PSA =10 ng/mL (suite)
TEP FCH négative. TEP fluciclovine : récidive ganglionnaire
iliaque externe proximale droite.



La TEP avec des traceurs plus spécifiques

But : mettre en évidence le tissu cancéreux par la présence de structures « spécifiques », et pas par son métabolisme.

Parmi les nombreux traceurs proposés, citons :

- les ligands des récepteurs de la testostérone
- les analogues de la bombésine
- les ligands ou anticorps reconnaissant une structure de membrane du tissu prostatique le PMSA.
 - Aux USA, le capromab pentétide (^{111}In) (Prostacint®) est enregistré pour la tomoscintigraphie TEMP ; les images sont peu résolutive et d'interprétation difficile
 - Des essais sont en cours en TEP avec des ligands du PMSA marqués au ^{68}Ga , au ^{18}F ou avec des radionucléides de plus longue période physique (^{64}Cu ...)

Les radiopharmaceutiques

Ligands de l'antigène
membranaire spécifique de la
prostate (PSMA)

PSMA : généralités

Antigène de surface exprimé par la quasi-totalité des cellules de cancer de la prostate

Surexprimé au sein du tissu cancéreux

Peu ou pas décelable dans le reste du corps (*Ronnie C, CTMC 2013: 951*)

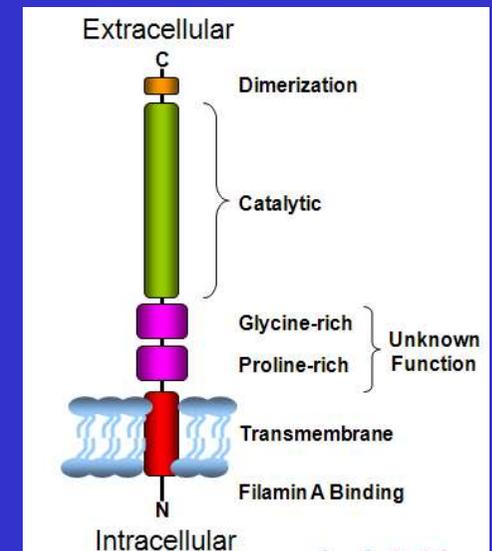
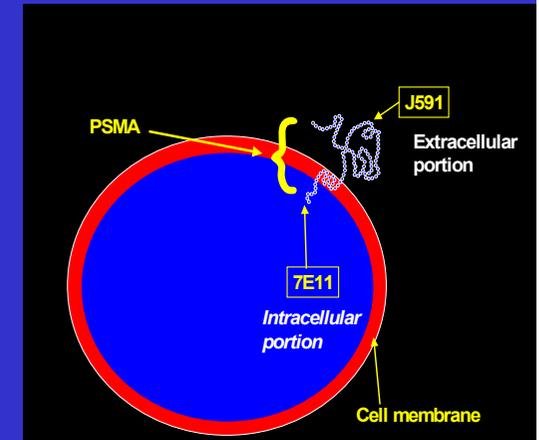
Son expression augmente progressivement

Dans les hauts grades tumoraux

Dans les maladies métastatiques

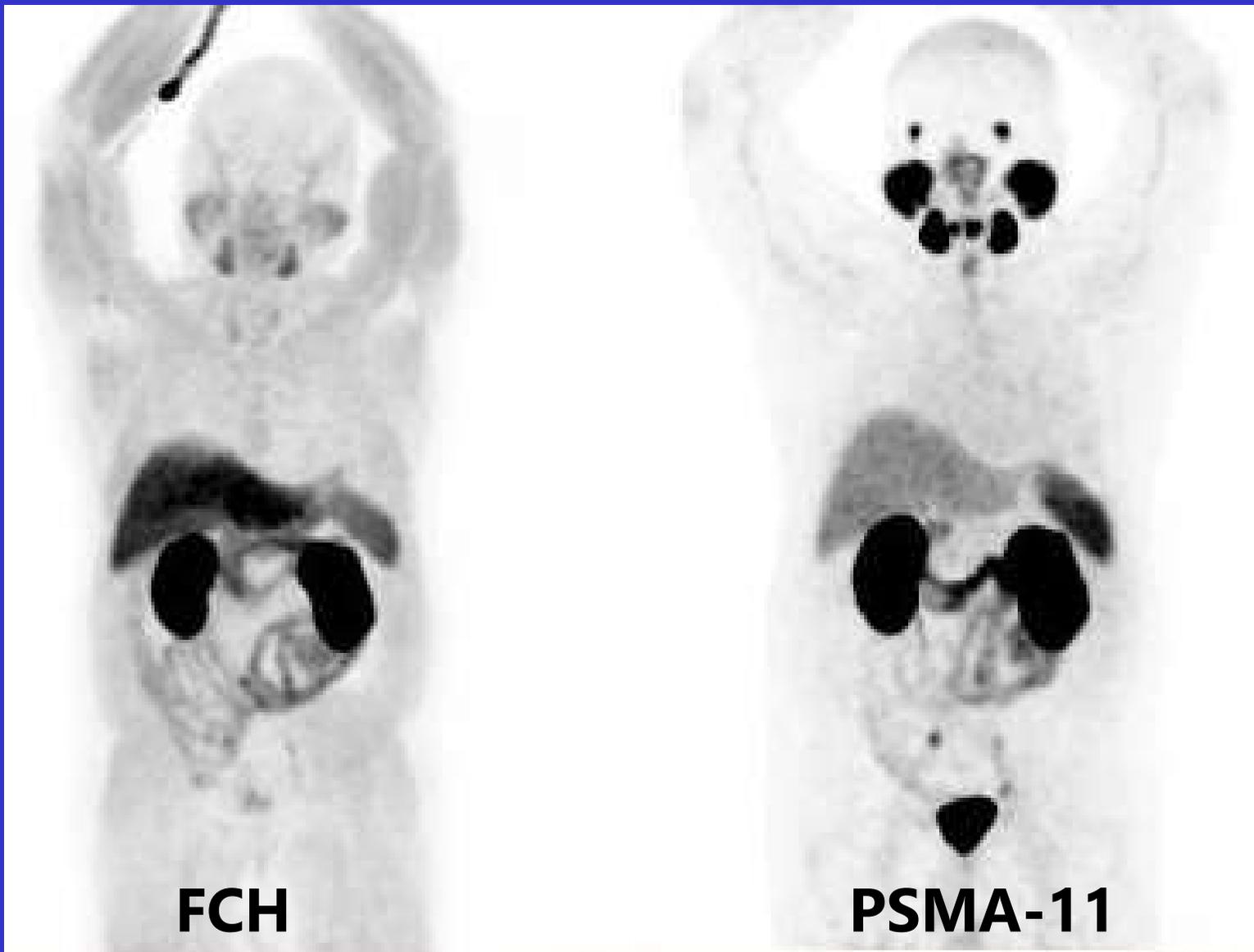
Dans les maladies hormono-résistantes

Le PSMA a une fonction enzymatique de glutamate carboxypeptidase



Le PSMA-11, ligand du PSMA
marqué au ^{68}Ga

Biodistribution normale



FCH

PSMA-11

Physiologique :

- glandes lacrymales, glandes salivaires
- Anneau de Waldeyer, cordes vocales,
- Foie, rate, rein et voies urinaires
- Portions du tube digestif

Non spécifique:

- Thyroïde
- Synoviale du genou
- Dysplasie fibreuse
- Plexus nerveux

Limites

Interprétation au niveau de la loge prostatique

Gêne importante liée à l'activité urinaire vésicale
physiologique

D'autant plus que le patient est prostatectomisé !

Solutions envisageables (aucune validée)

Acquisition précoce dynamique

Sondage urinaire

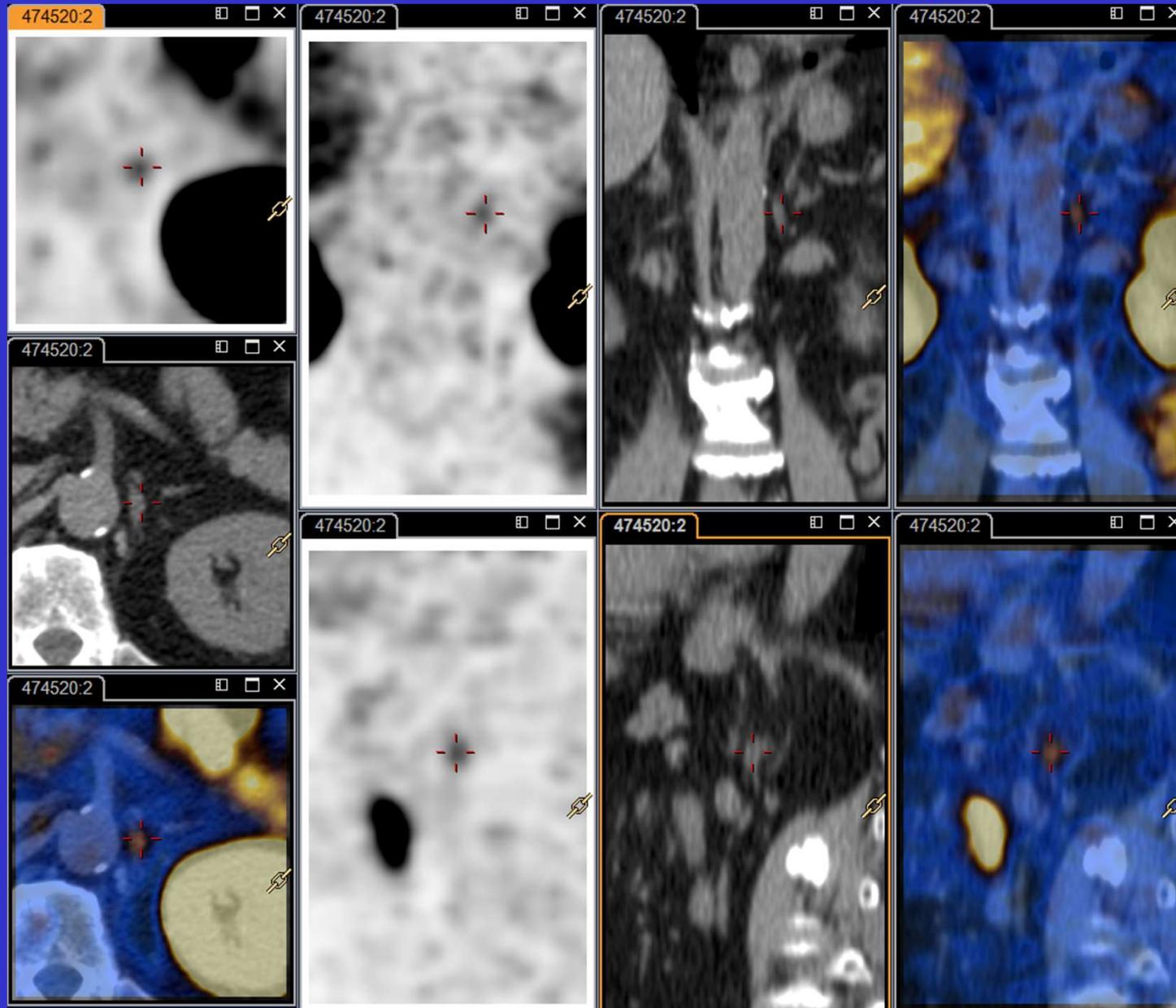
Diurèse forcée

Limites



Un piège : fixation du ligand du PSMA par les plexus nerveux₆₅
(ici coeliaque)

Fixation du ^{68}Ga -PSMA-11 par les plexus nerveux coeliaques



Disponible en France avec ATU nominative

Récidive biologique avec FCH et IRM pelvienne négative

Premier patient fait à Tenon en avril 2016

Service de MN équipé avec générateur

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Une trousse est en cours de test.

Sujet non à jeun

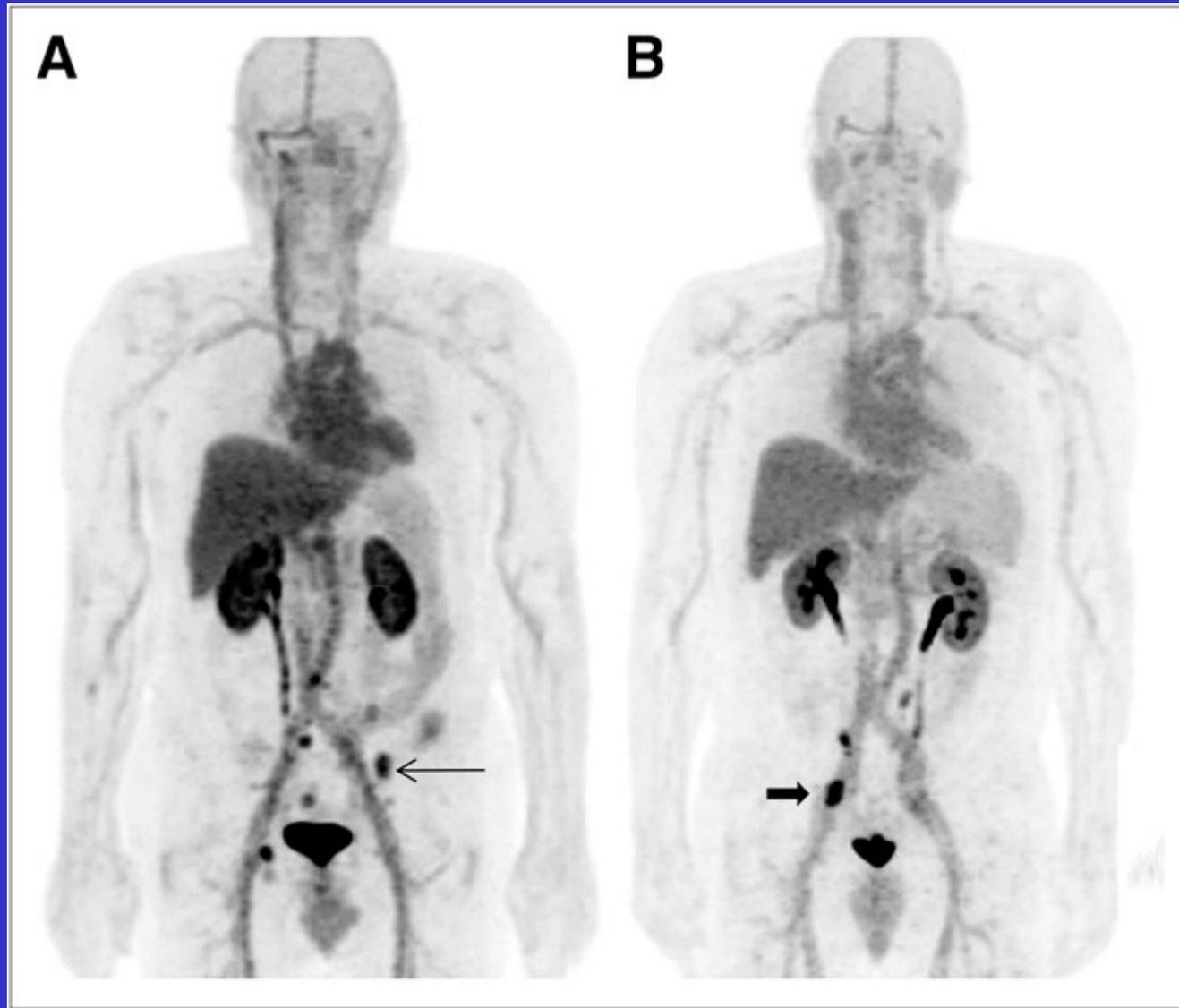
2 MBq/kg ^{68}Ga -PSMA-11, dose efficace = 2.5 mSv

(*Demirici Radiat Prot Dos 2018: Epub*) similaire à celle du FDG

Images dynamique postinjection puis du corps entier 1h après injection

Des ligands du PSMA
marqués au ^{18}F

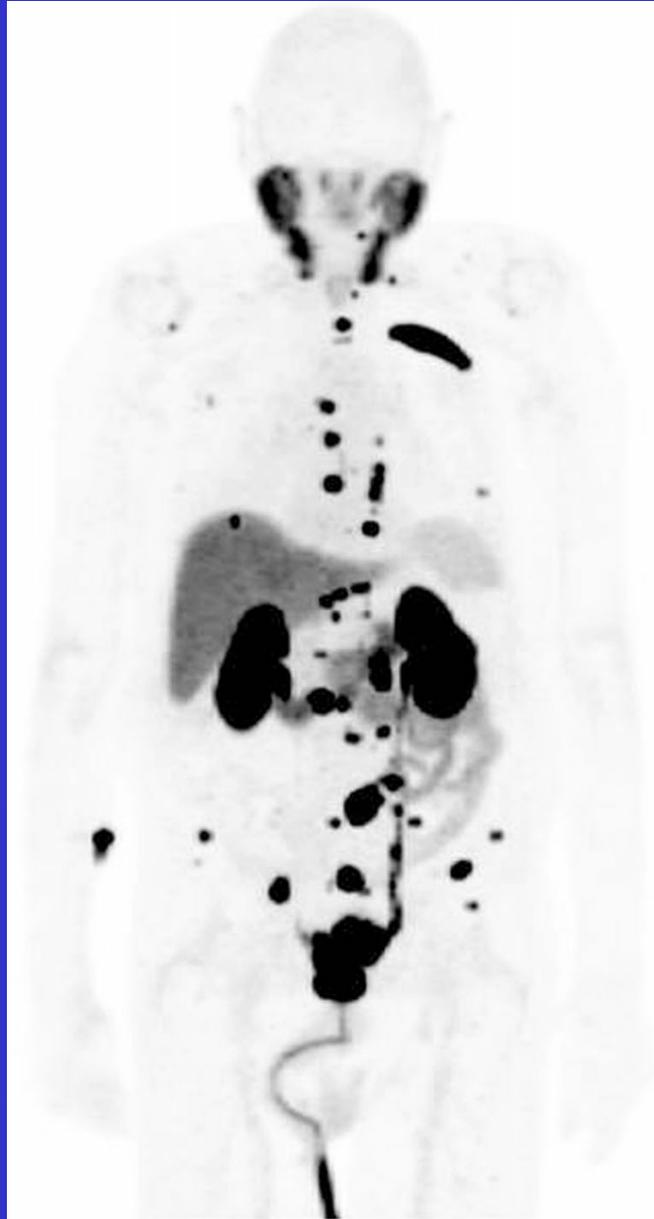
DCFBC (^{18}F) ligand fluoré du PSMA



Cho SY, J Nucl Med. 2012;53(12):1883.

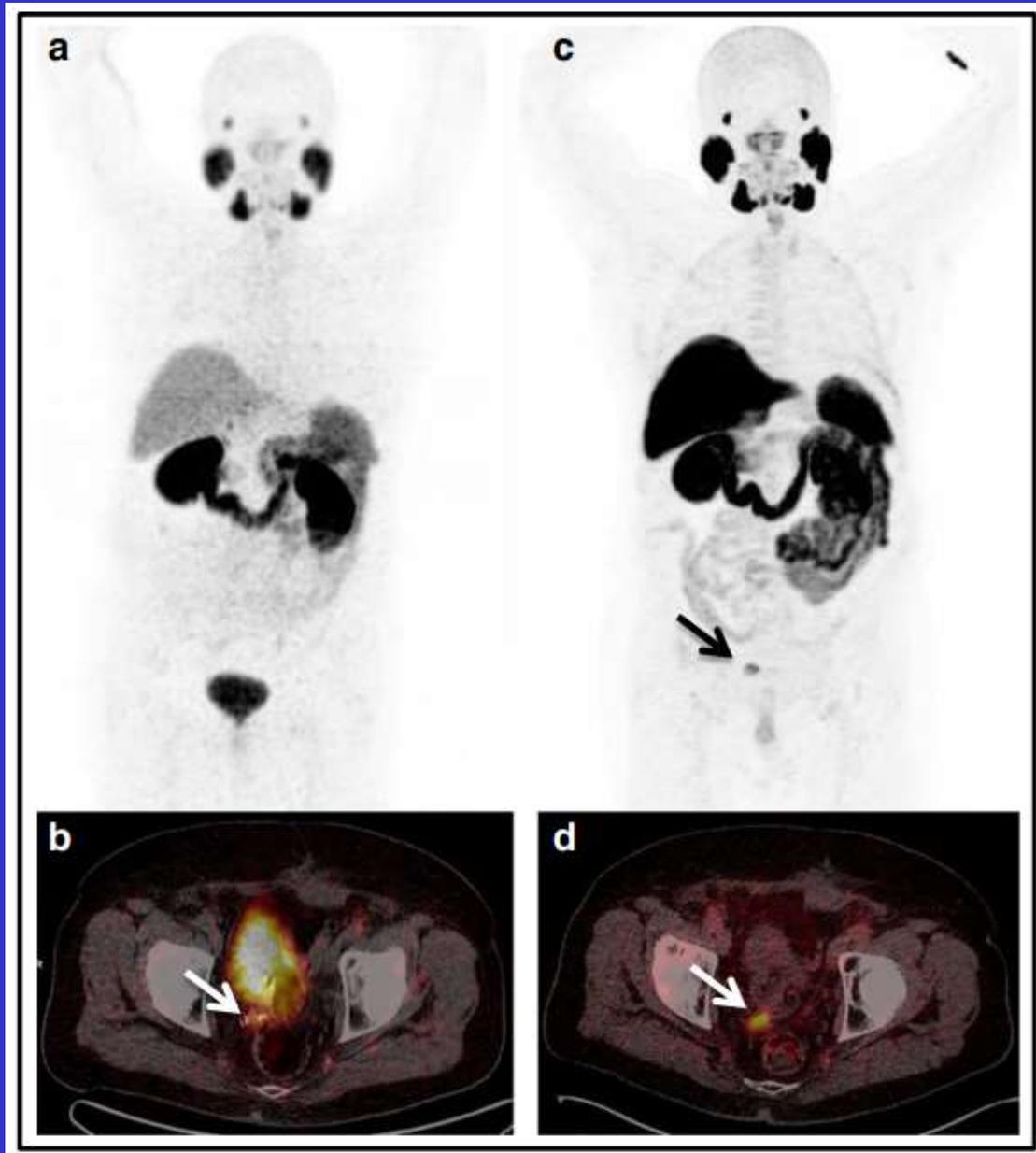
A: méta oss B: méta gg. TEP 2h après injection

DFPCyL (^{18}F) ligand fluoré du PSMA



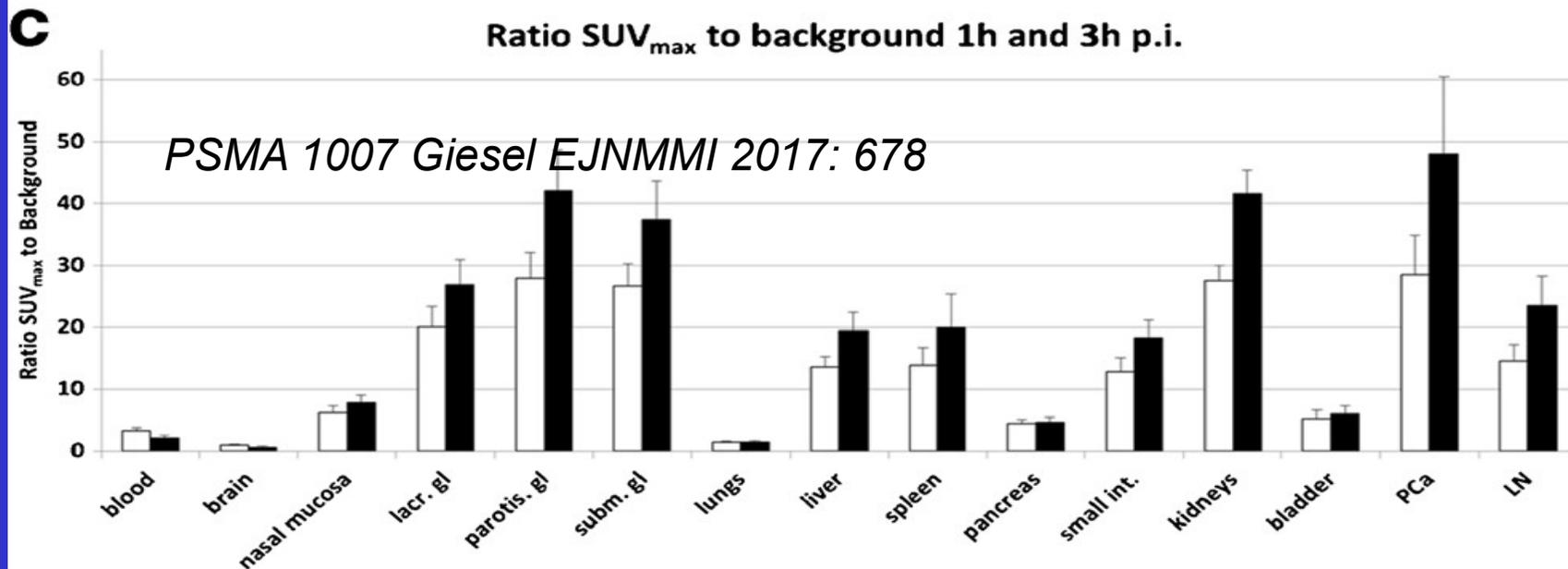
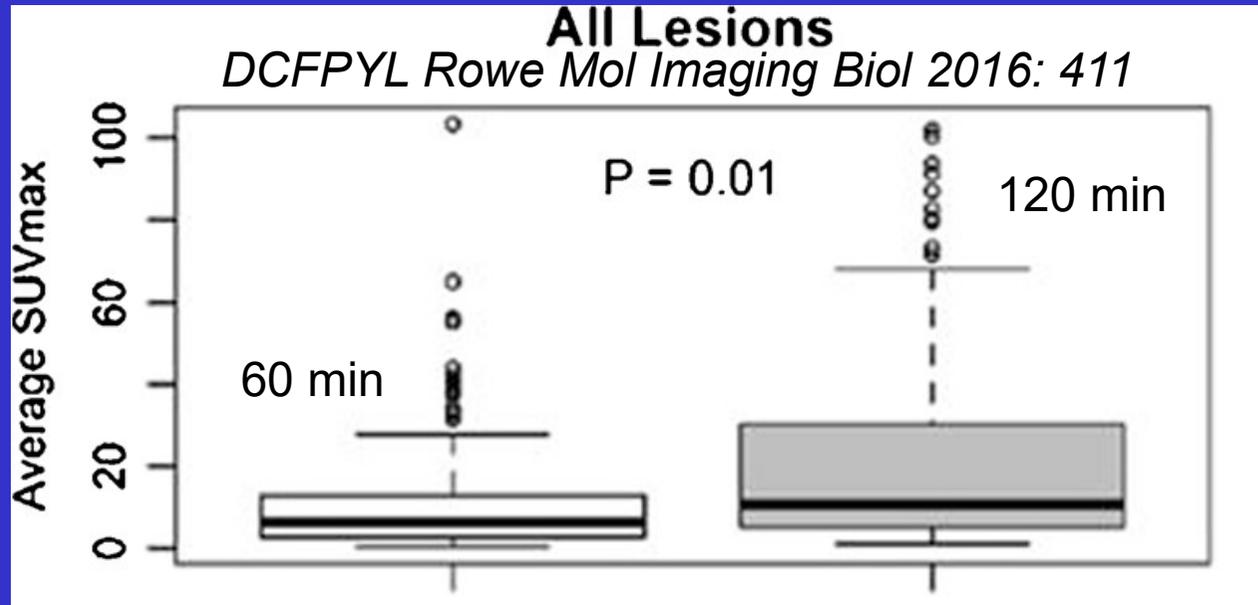
Rowe Mol Imaging Biol 2016: 411

PSMA-1007 (^{18}F) ligand fluoré du PSMA



Rahbar EJNMMI 2018:1076

Les ligands du PSMA marqués au ^{18}F ... il faut être patient



Les indications

Localisation et extension
de la tumeur primitive dans la
loge prostatique

⁶⁸Ga-PSMA-11 POUR DETECTER LE CANCER PRIMITIF

Etude rétrospective de Donato (*EJNMMI 2019: 20*) chez 58 patients (69% à haut risque) avant prostatectomie radicale

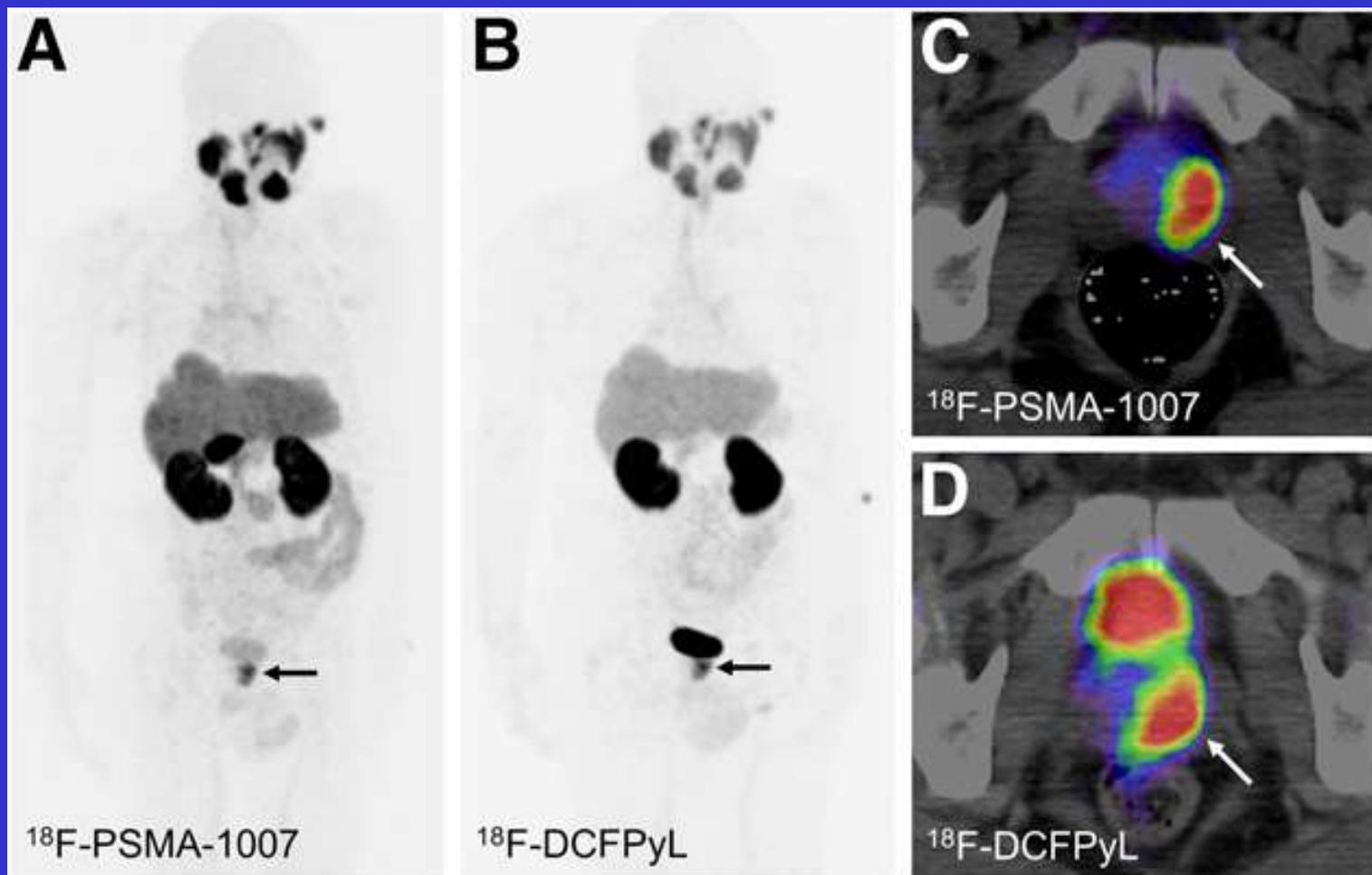
Détection	TEP/TDM PSMA-11	IRM multi paramétrique
Lesion principale	93%	90%
Atteinte bilatérale	42%	21%
Atteinte multifocale	34%	19%
Nbre de foyers (total 88)	78%	69%

⁶⁸Ga-PSMA-11 POUR DETECTER LE CANCER PRIMITIF

Etude de Hicks (*Radiology* 2018: 730) chez 32 patients avant prostatectomie radicale

Détection	TEP / IRM PSMA-11	IRM multi paramétrique (mp)
Se	74%	50% (p<0.01)
Sp	88%	90% (NS)

¹⁸F-PSMA ligands POUR DETECTER LE CANCER PRIMITIF



CP localisé PSA = 95 ng/mL Gleason = 8
250 MBq, à 120 min, *Giesel J Nucl Med 2018: 1076*

Les indications

Stadification initiale du CP

TEP/TDM PSMA-11 : stadification

TEP/TDM au PSMA-11 performante pour la stadification du CP à risque métastatique intermédiaire ou élevé.

Etude de Maurer (*J Urol* 2016: 1436) : 130 CP avant prostatectomie, invasion ganglionnaire dans 41 cas, mieux décelée par la TEP au PSMA-11 (Se 66 %, Sp 99 %) que par l'imagerie morphologique (Se 44 %, Sp : 85 %).

Méta-analyse de 7 études (*Von Eyben Eur Urol Focus* 2016 Epub), 273 CP en stadification,

- foyer locorégional chez 203 patients (74 %) [32].
- pour la loge prostatique Se =70 %, Sp = 84%
- pour les ganglions pelviens Se = 61 %, Sp = 97 %.

Hirmas (*Mol Imaging Biol* 2018: Epub) : 21 CP à haut risque

Exactitude pour gg pelviens 95% contre 80% pour IRM et 75% pour TDM

Pour gg non pelviens 100% contre 75% pour TDM.

Impact sur la prise en charge : 11/21 = 52%

TEP/TDM PSMA-11 : stadification

Homme de 60 ans

Adénocarcinome prostatique Gleason 8
(4+4) pT2cNx avec concentration sérique
initiale de PSA = 7 ng/mL.

Prostatite post-biopsie

TEP/TDM FCH:

Fixation prostatique diffuse intense

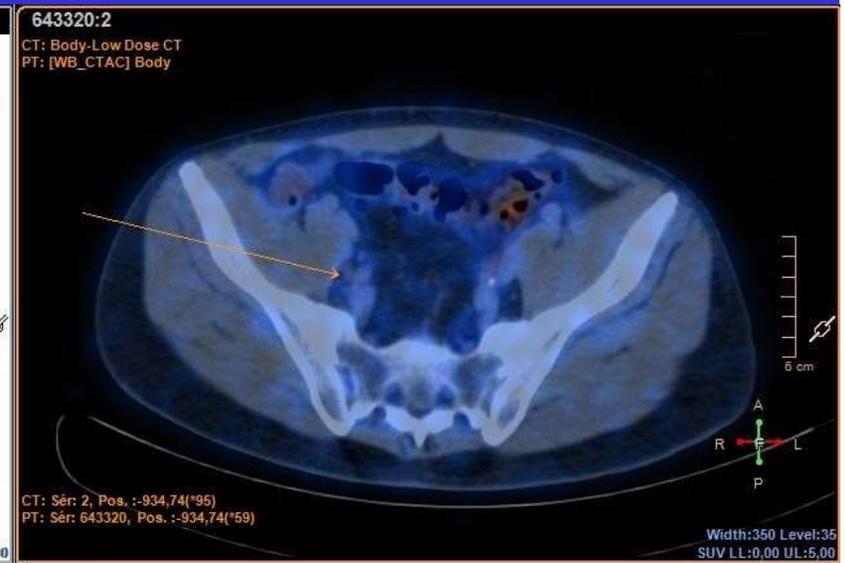
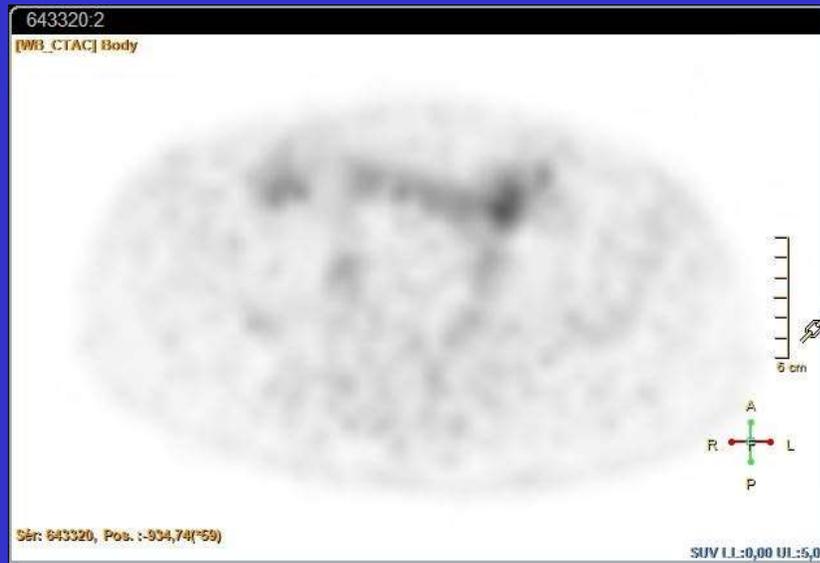
Ganglion iliaque interne droit pathologique
(SUVmax=4)

Page d'infiltration gauche hypermétabolique de ⁷⁹
la graisse du mesorectum.

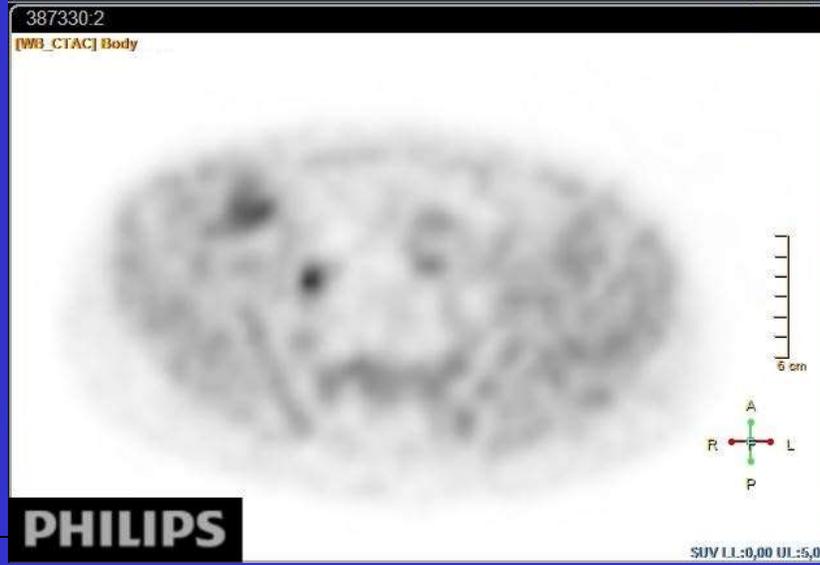


TEP/TDM PSMA-11 : Stadification

PSMA-11



FCH

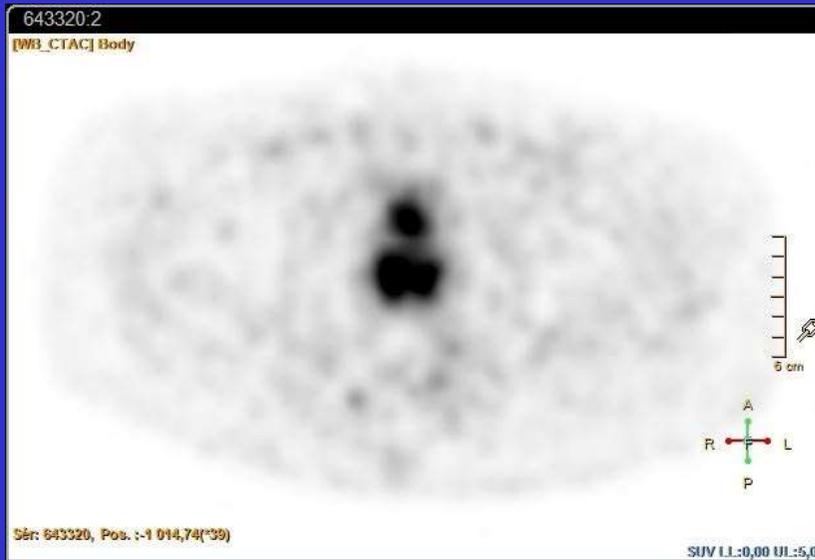


PHILIPS

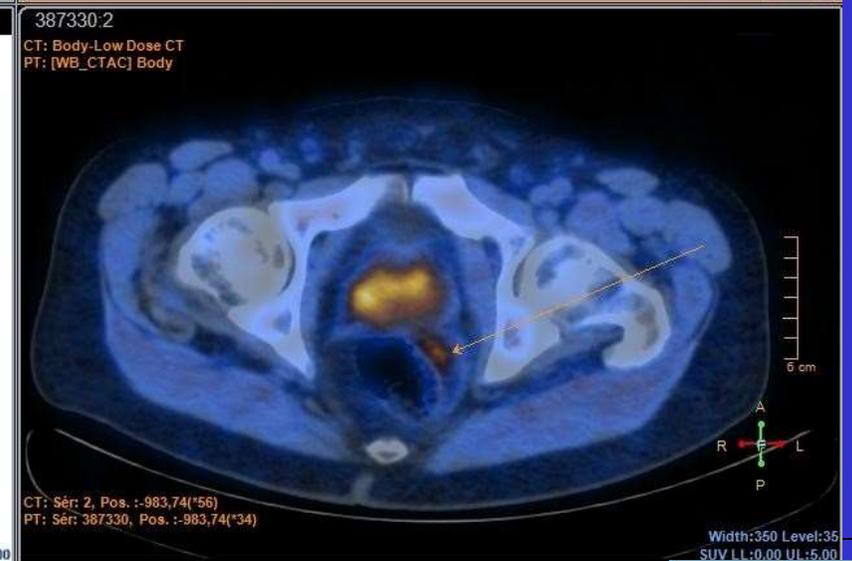
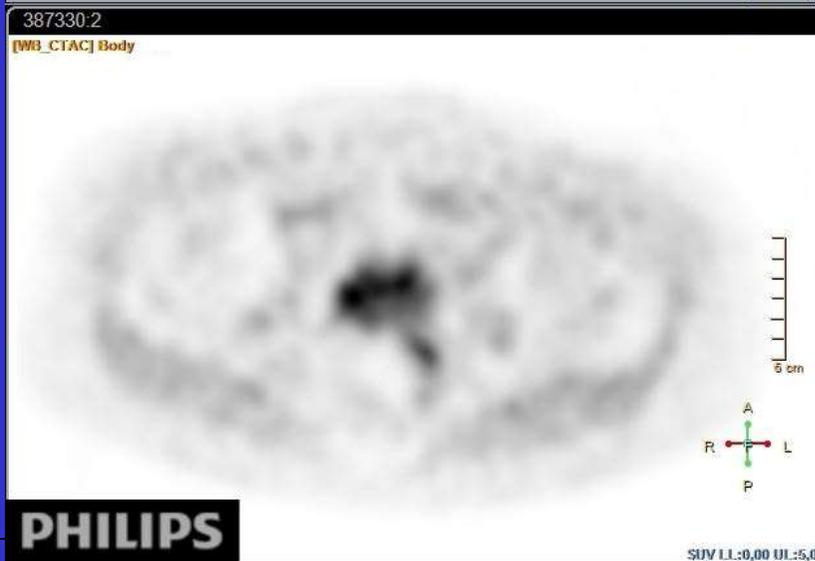


TEP/TDM PSMA-11 : Stadification

PSMA-11



FCH



PHILIPS



TEP/TDM PSMA-11 : Stadification

TEP/TDM PSMA-11 montrant uniquement une fixation de la prostate

Radiothérapie prostatique exclusive

Les indications

Récidive biologique de CP et
restadification

Récidive biologique de cancer de prostate
et TEP au PSMA-11

RBPC Performances TEP/TDM ⁶⁸Ga-PSMA-11

Performance diagnostique

Se=77-84% Sp=82-100% VPN=91% VPP=100%

(Afshar-Oromieh EJNMMI 2015:197)

Taux de positivité lié à la concentration du PSA, sa « vitesse » et au score de Gleason initial *(Eiber JNM 2015: 668)*

97% si PSA>2 ng/mL

58% si PSA< 0,5 ng/mL

Taux d'impact sur la prise en charge de la récurrence du CP

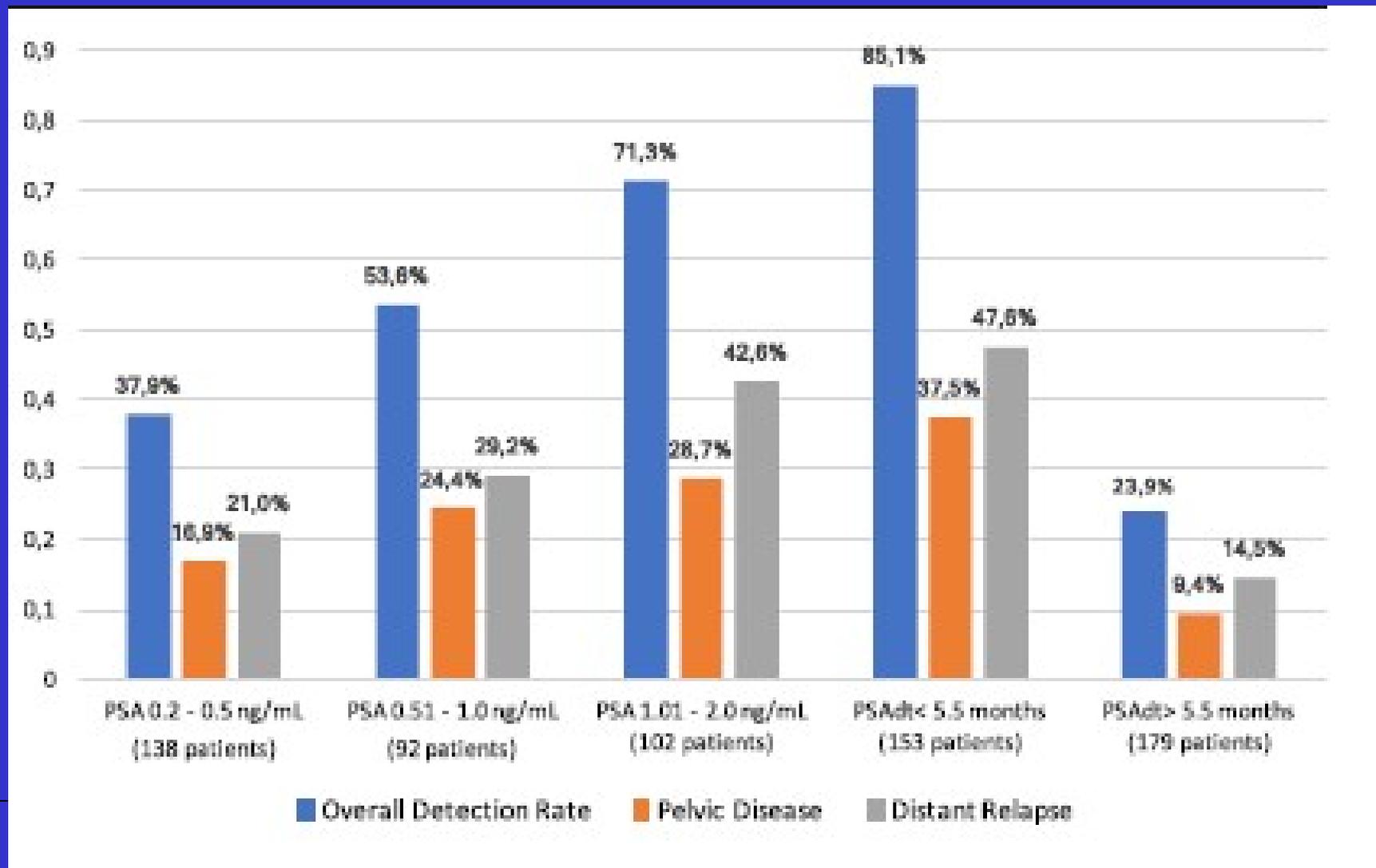
67% de 33 CP à FCH négative *Gauthé Prog Urol 2017: 474*

63% de 38 CP dont 54% PSMA-11 seul *Morigi J Nucl Med 2015: 1185*⁸⁵

60% de 223 CP *Müller EJNMMI 2018: Epub*

Performances TEP/TDM ⁶⁸Ga-PSMA-11 en cas de récidive/persistance après traitement radical

Etude prospective sur 332 patients par Cecci (EJNMMI 2019 : 31)



Performances TEP/TDM ⁶⁸Ga-PSMA-11 en cas de récurrence/persistance après traitement radical

Etude prospective sur 332 patients par Cecci (*JNMMI 2019*)

CP oligométastatique : 151/332 = 46%

CP polymétastatique : 27/332 = 8 %

	Choline PET/CT (137)		Pelvic mp-MRI (78)		Bone scintigraphy (45)	
	Choline +	Choline -	mp-MRI +	mp-MRI -	Bone scan +	Bone scan -
PSMA +	11	73	6	32	5	20
PSMA -	2	51	3	37	0	20

« Récidive biologique » cas clinique 1

Homme de 67 ans

Adénocarcinome prostatique Gleason 7 (4+3)
opéré en mars 2012

Elévation progressive de la concentration sérique
du PSA; dernière valeur = 6,3 ng/mL

TEP/TDM FCH et IRM pelvienne négatives

« Récidive biologique » cas clinique 1

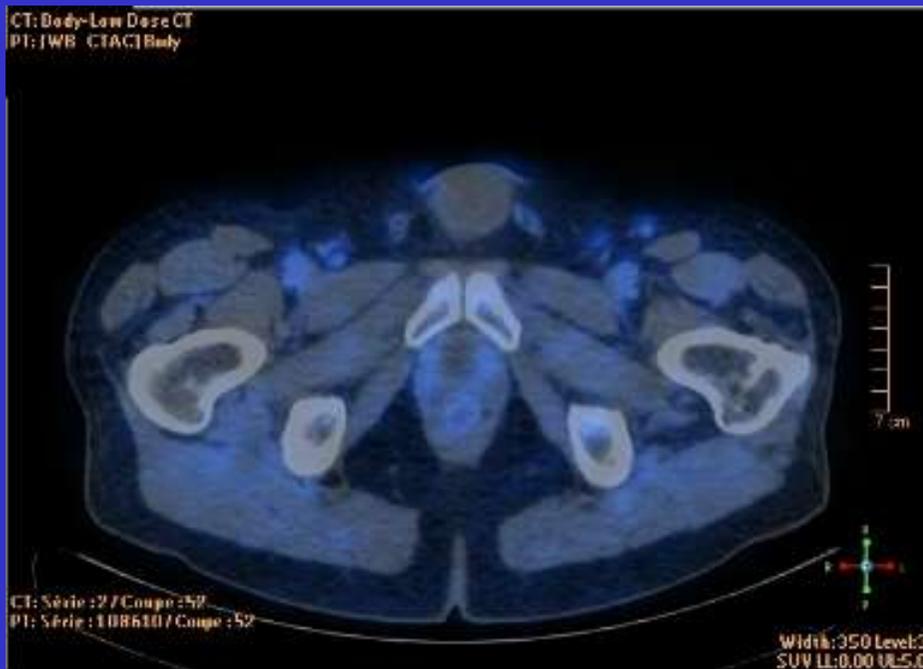


FCH



PSMA-11

« Récidive biologique » cas clinique 1



FCH



PSMA-11

« Récidive biologique » cas clinique 1

TEP/TDM PSMA-11 montrant

Fixation de la loge de prostatectomie

2 ganglions pelviens droits

Patient traité par radiothérapie de la loge et
des aires ganglionnaire

Chute de la concentration sérique du PSA

« Récidive biologique » cas clinique 2

Homme de 61 ans

Adénocarcinome prostatique Gleason 9 (5+4)
opéré en juillet 2013, pT3N1

Elévation rapide de la concentration sérique du
PSA malgré une hormonothérapie : dernière
valeur à 11,3 ng/mL temps de doublement = 2,2
mois et vélocité = 1ng/mL/mois

TEP/TDM à la choline négative 1 mois avant la
TEP/TDM au PSMA-11

« Récidive biologique » cas clinique 2

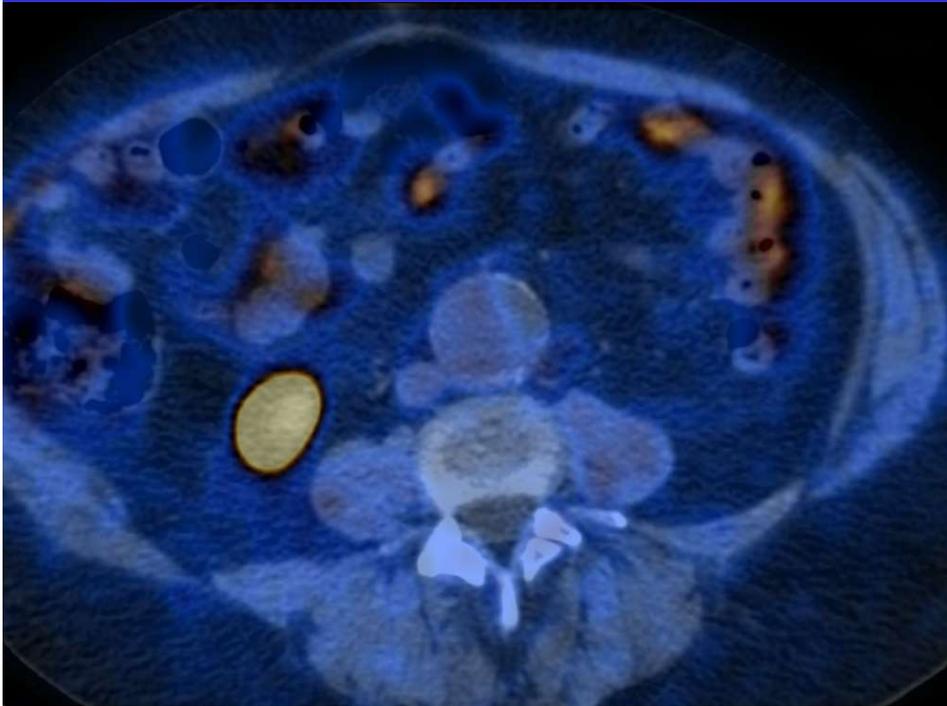


FCH

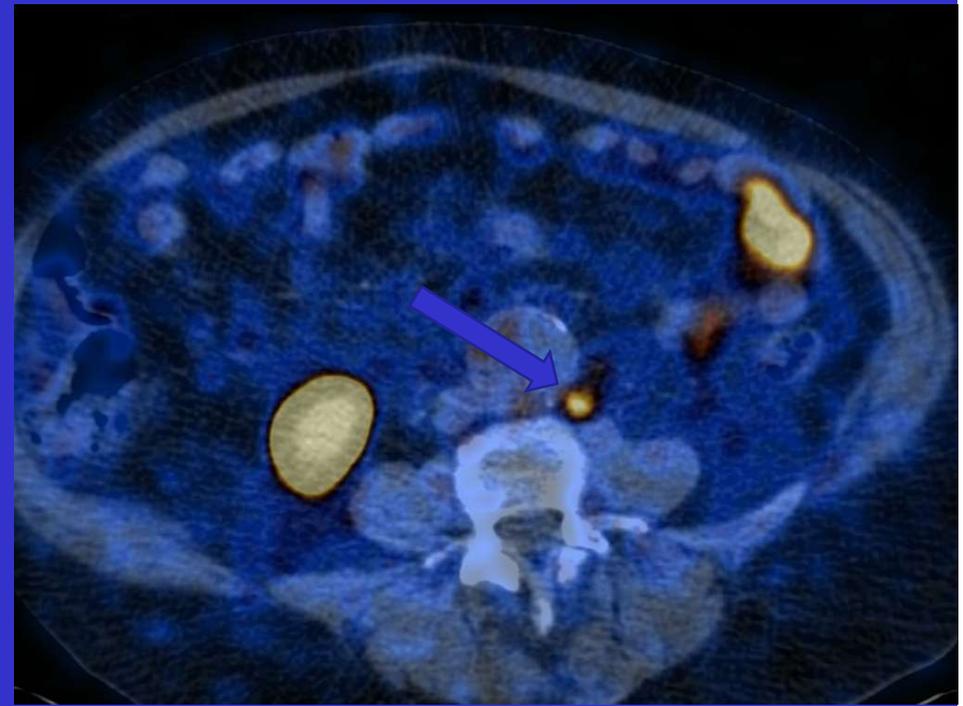


PSMA-11

« Récidive biologique » cas clinique 2



FCH



PSMA-11

« Récidive biologique » cas clinique 2

La TEP/TDM au PSMA-11 montre de multiples ganglions hyperfixants sus et sous-diaphragmatiques

Remplacement de l'hormonothérapie par un traitement de seconde génération
baisse du PSA

« récidive biologique » cas clinique 3

Homme de 52 ans

Gleason 7

Risque intermédiaire

Opéré en février 2012 avec radiothérapie post-opératoire pour PSA restant à élevé

Nadir à 0,25 ng/mL

Elévation de la concentration sérique du PSA depuis 11/ 2013

5,02 ng/mL en septembre 2014

53 ng/mL en octobre 2015

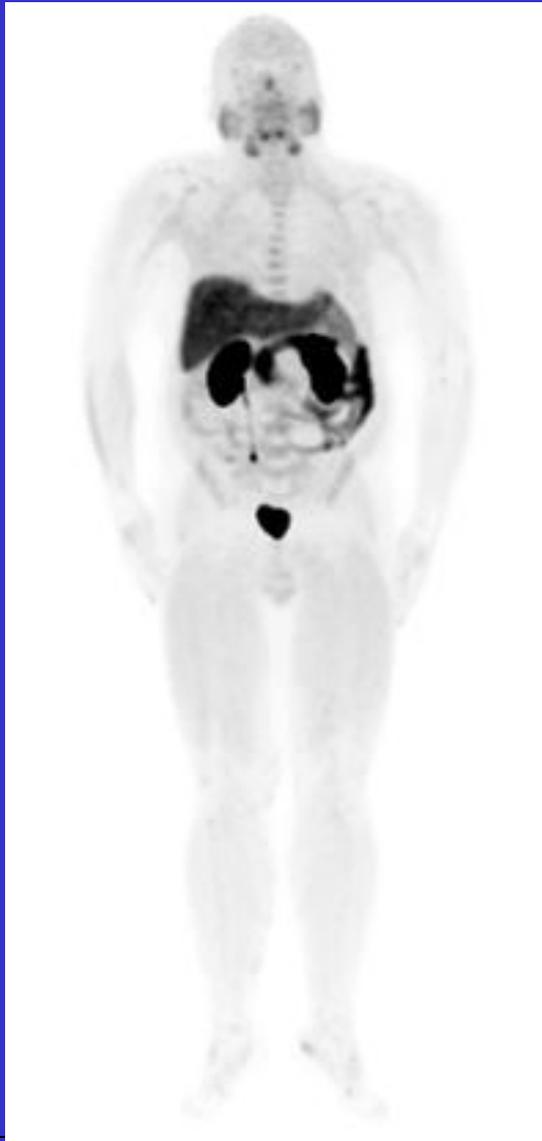
105 ng/mL en mai 2017 (FCH et IRM corps entier négatifs)

110 ng/mL en juillet 2017 le jour du PSMA-11

96



« récidive biologique » cas clinique 3

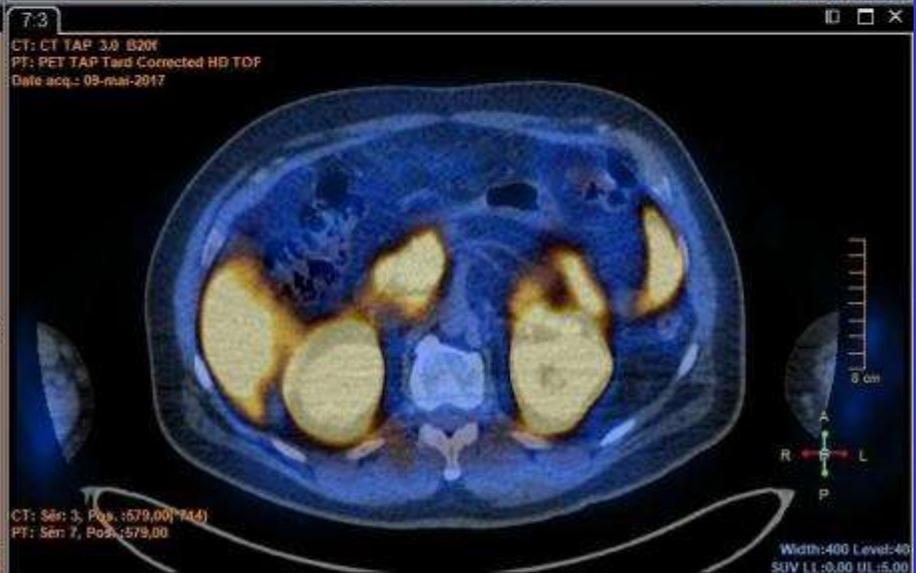
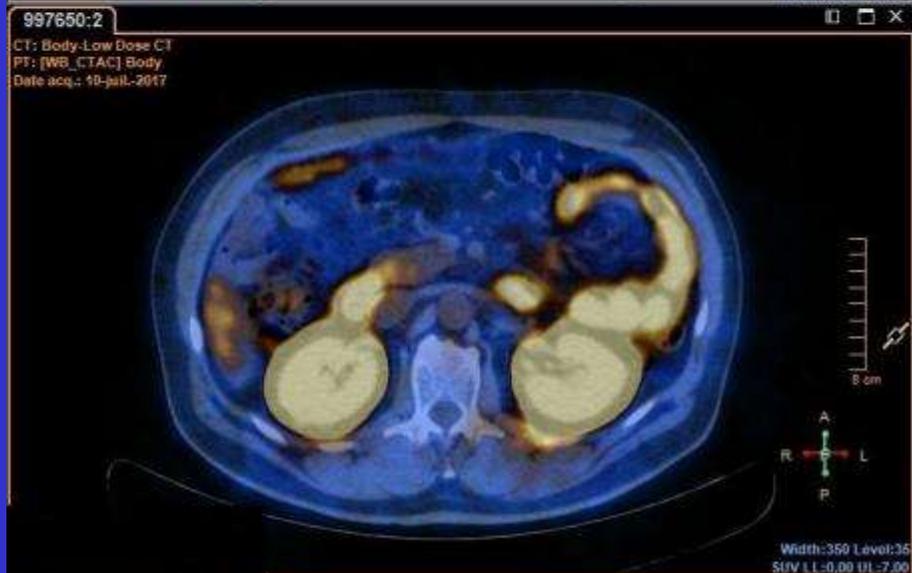


FCH



PSMA-11

« récidive biologique » cas clinique 3



PSMA-11

FCH

« récurrence biologique » cas clinique 3

La TEP/TDM au PSMA-11 retrouve une atteinte péritonéale diffuse de tous les quadrants abdominaux

Traitement: hormonothérapie

PSMA (¹⁸F) 1007 et récurrence occulte

Rahbar *EJNMMI* 2018:2055, 100 PC en récurrence occulte

Taux de positivité :

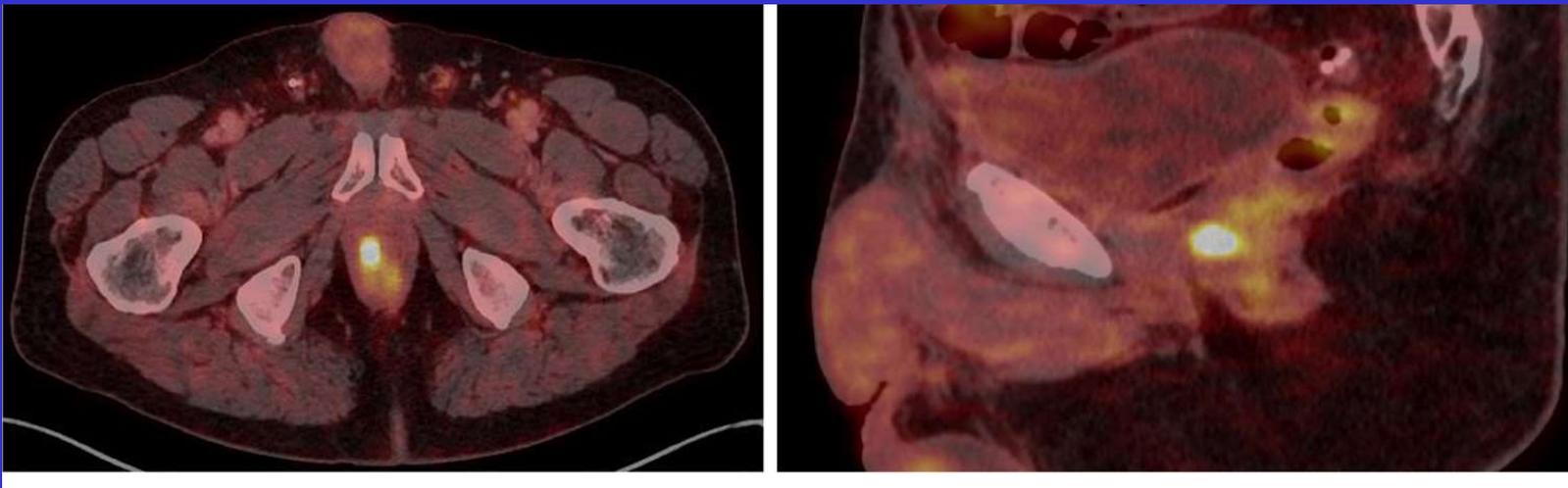
PSA ≤0.5 ng/mL : 86 %

0.51-1.0 ng/mL : 89 %

1.1-2.0 ng/mL : 100 %

> 2.0 ng/mL : 100 %

La plupart des GS 7-9, taux de positivité 93% (65/70).



4 MBq/kg, acquisition à 120 min

PSMA-1007 (^{18}F) et récurrence de CP

Giesel JNM 2019: 362

251 patients, 204 (81%) ^{18}F -PSMA-1007 TEP/TDM positives.

PSA <0.5 ng/mL : 62 %

0,50-0,90 ng/mL : 75 %

1-1,9 ng/mL : 91 %

> 2.0 ng/mL : 94 %

Foyers du PSMA-1007 (^{18}F) (niveau patient) :

loge prostatique 25% ($n = 62$),

gg pelviens 41% ($n = 102$),

gg rétropéritonéaux 20 % ($n = 49$),

gg supradiaphragmatiques 12% ($n = 30$),

squelette 40% ($n = 101$),

viscéraux 4% ($n = 9$).

Meilleure détection si hormonothérapie dans les 6 mois précédents : 92% contre 78% ($P = 0.02$).

Détection de la récurrence /
restadification du CP :
la TEP/TDM PSMA-1007 (^{18}F)
à Tenon depuis mars 2019

Essai clinique ABX-CT-301

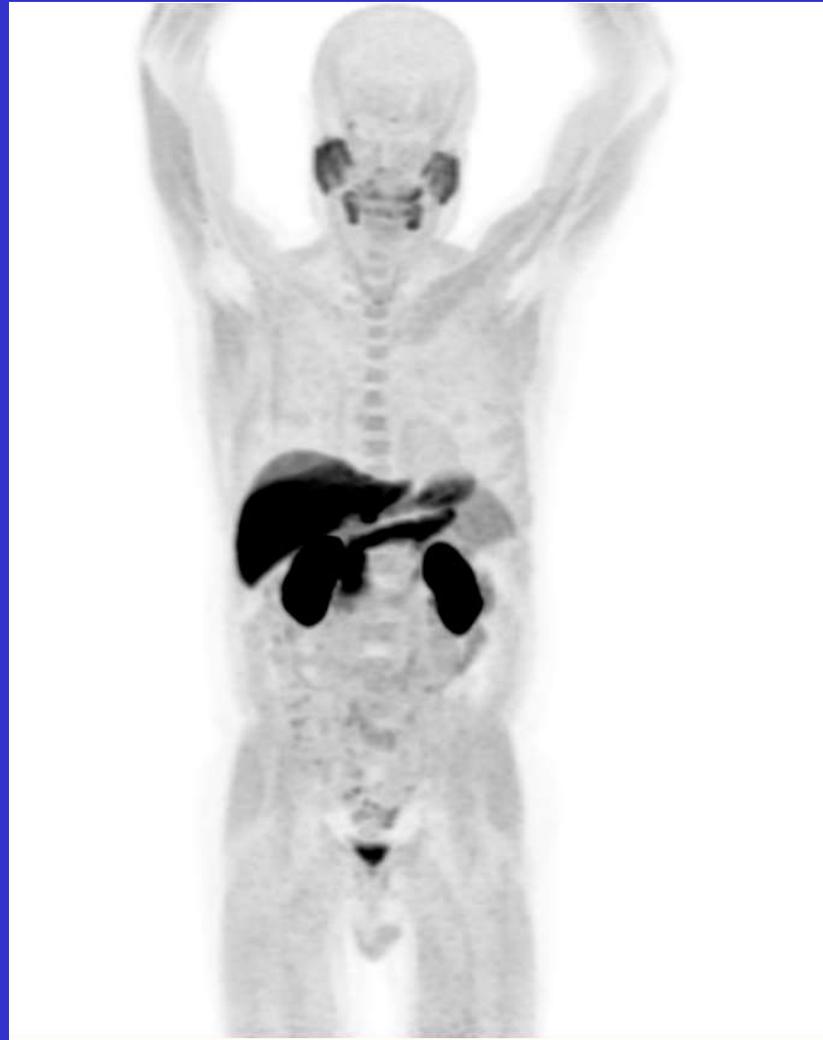
Investigateur coordonnateur : Dr M Gauthé

Mr P., 71 ans

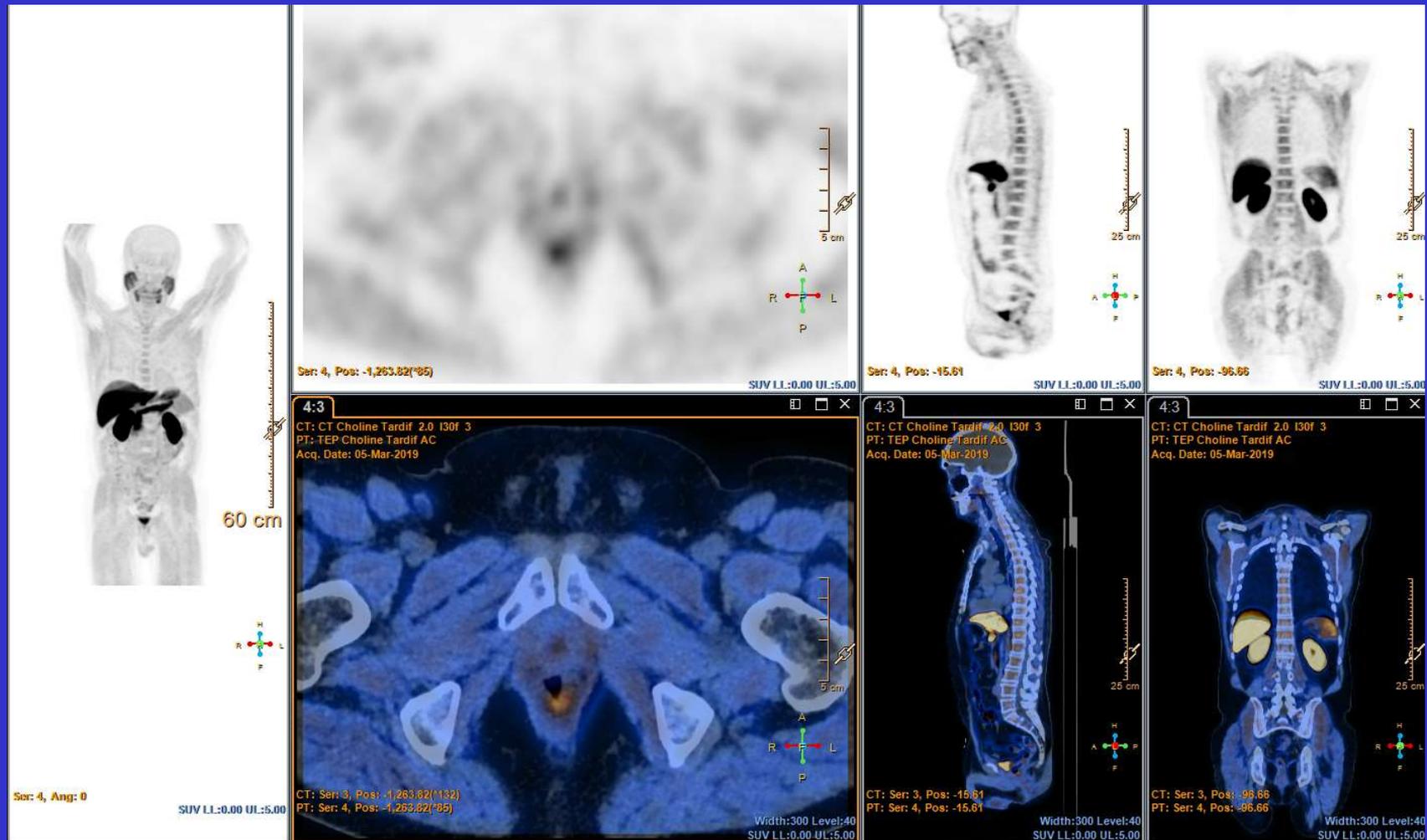
- 2011 : prostatectomie radicale pour adénocarcinome prostatique Gleason 7 (3+4) pT2c
- Concentration sérique de PSA
 - indétectable en post-opératoire,
 - 0,25 ng/mL en 01/2017,
 - 0,26 ng/mL en 01/2018,
 - 0,49 ng/mL le 19/02/2019.



FCH MIP (20 min après 3 MBq/kg)



Loge prostatique FCH



TEP/TDM à la fluorocholine (^{18}F) :
négative, pas de foyer de la loge
prostatique, loco-régional ou à distance
(sauf un nodule thyroïdien)

Examen complété par une TEP/TDM au
PSMA-1007 (^{18}F)



PSMA -1007 (^{18}F) MIP (90 min après 4 MBq/kg)

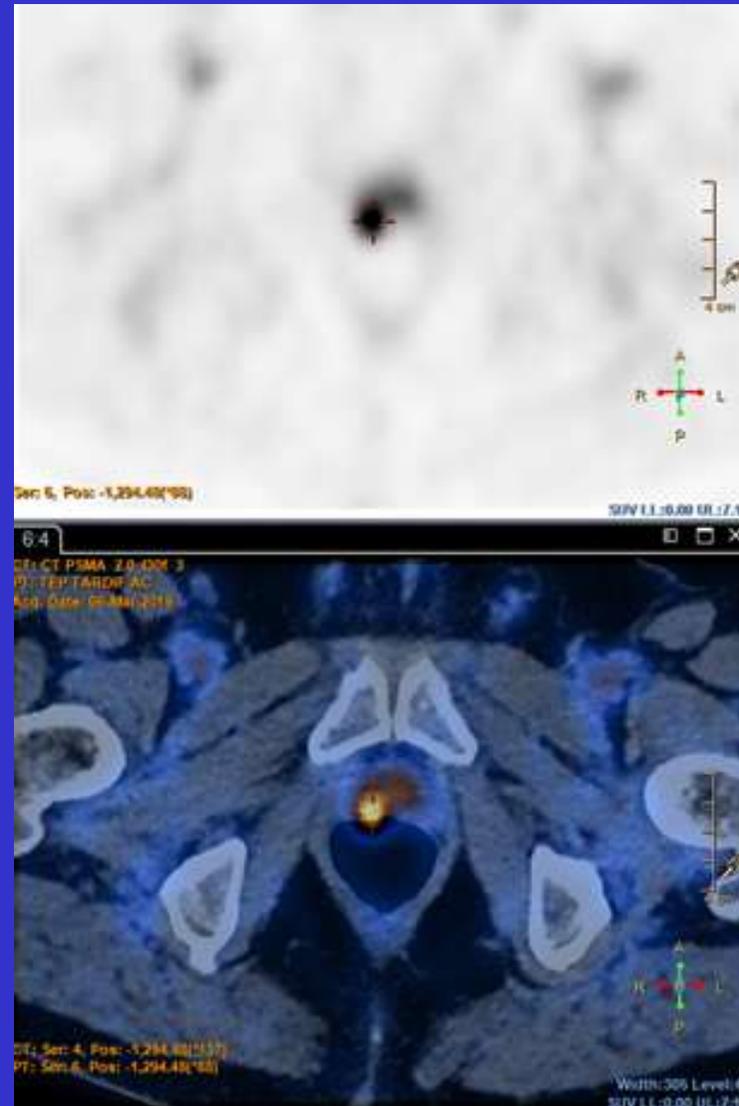


Récidive de la loge prostatique.

FCH



PSMA-1007



Mr C., 63 ans

2009 : Adénocarcinome de prostate traité
par radiothérapie et hormonothérapie

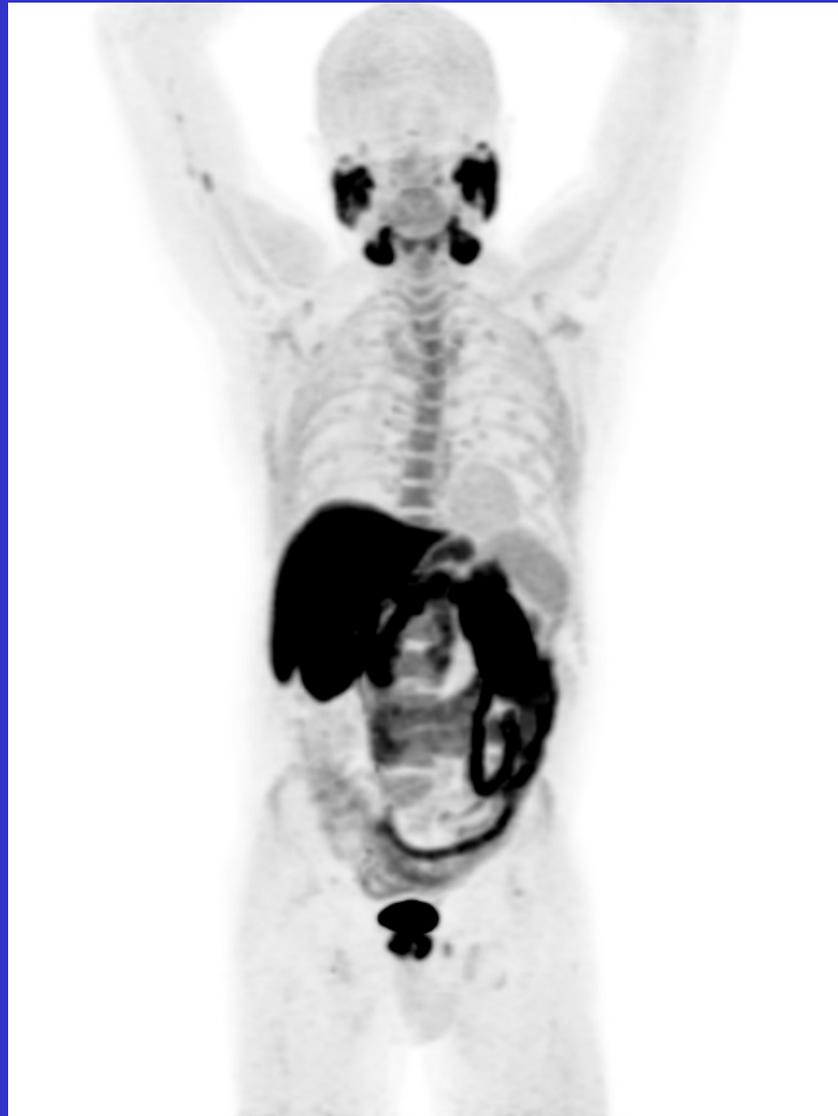
IRM prostatique du 28/01/2019 : lésion
prostatique tumorale globale T3bN0

RTUV + biopsies : Gleason 8 (3+5) à droite,
Gleason 7 (3+4) à gauche.

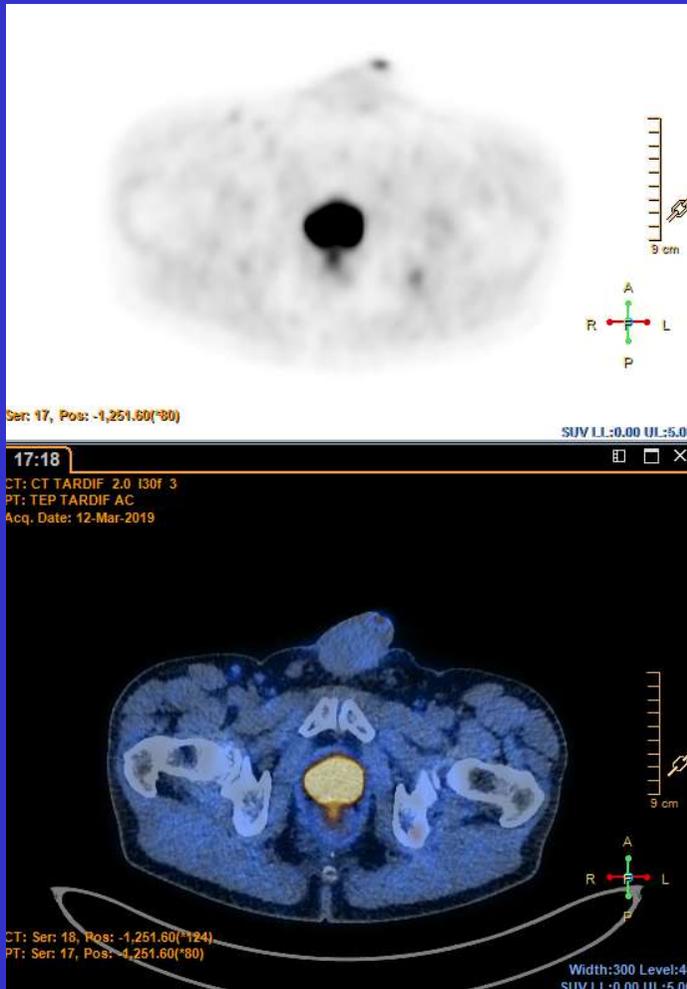
Evaluation de l'extension de la récurrence



FCH (^{18}F) MIP



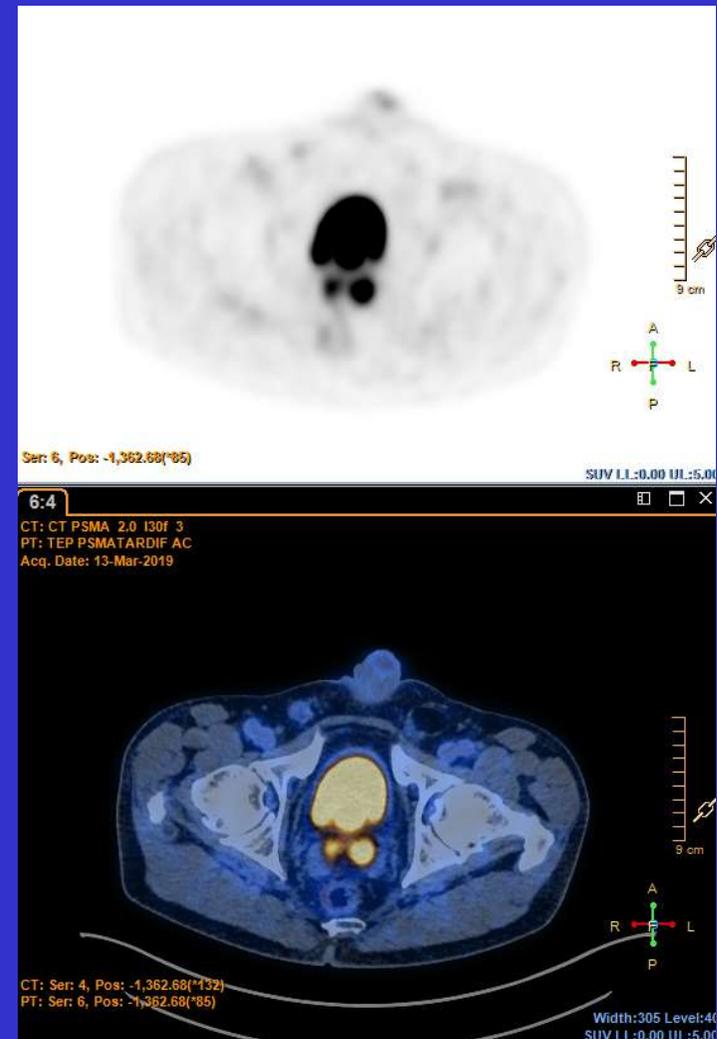
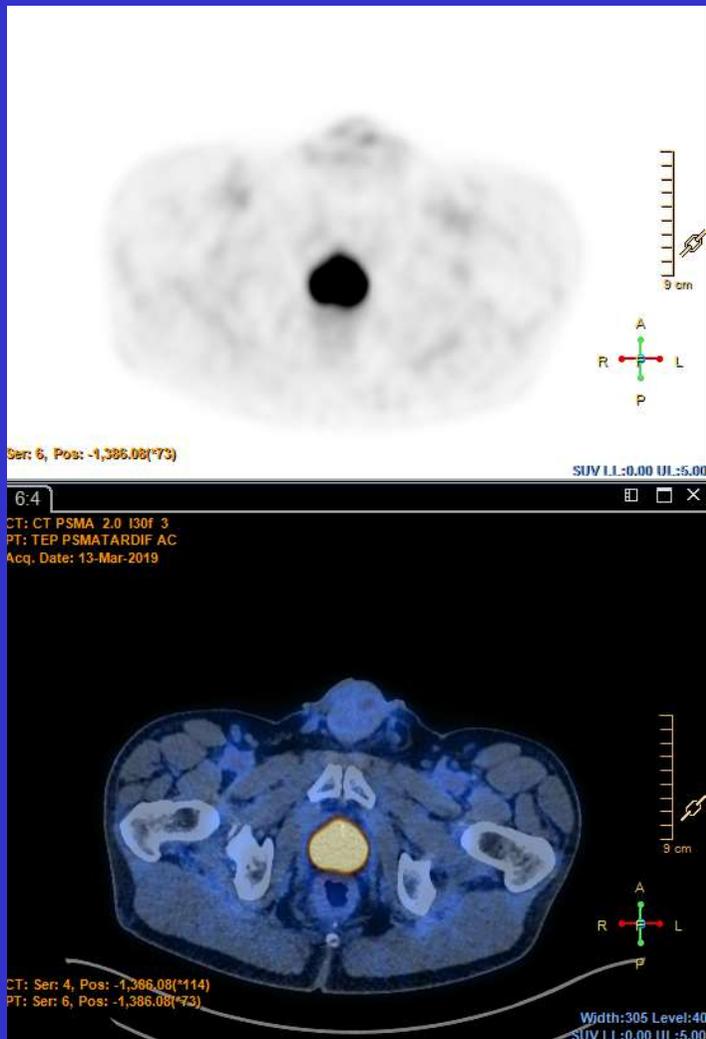
FCH (^{18}F) : extension purement locale (prostate + vésicules séminales)



PSMA-1007 (^{18}F) MIP

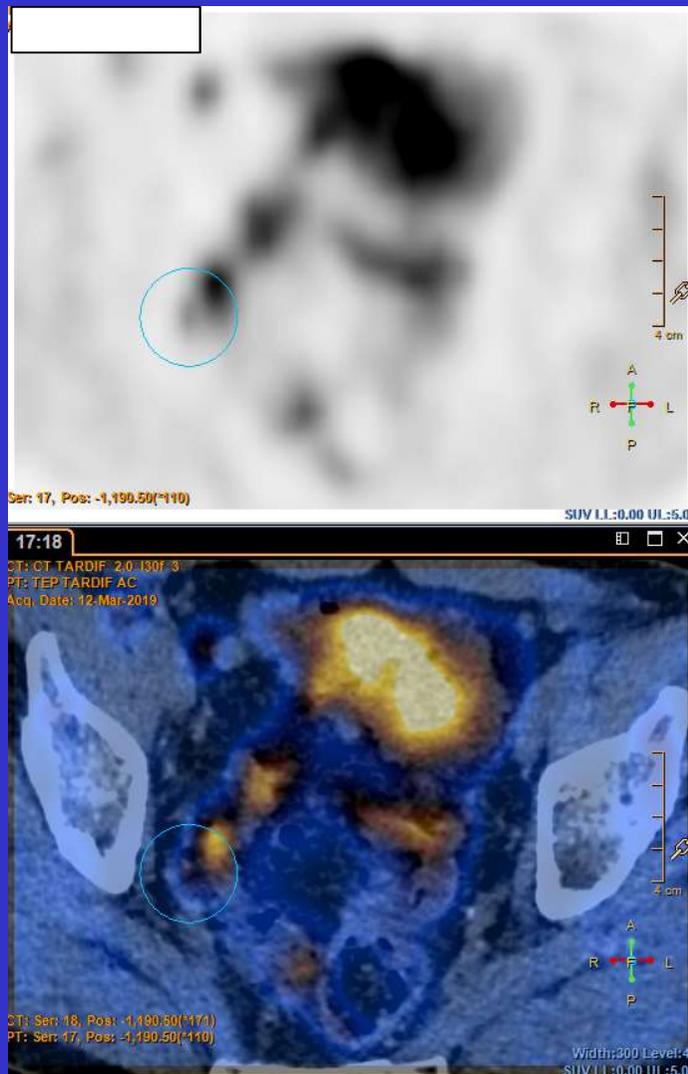


PSMA-1007 (^{18}F) : confirme l'extension locale (prostate + vésicules séminales) et ...

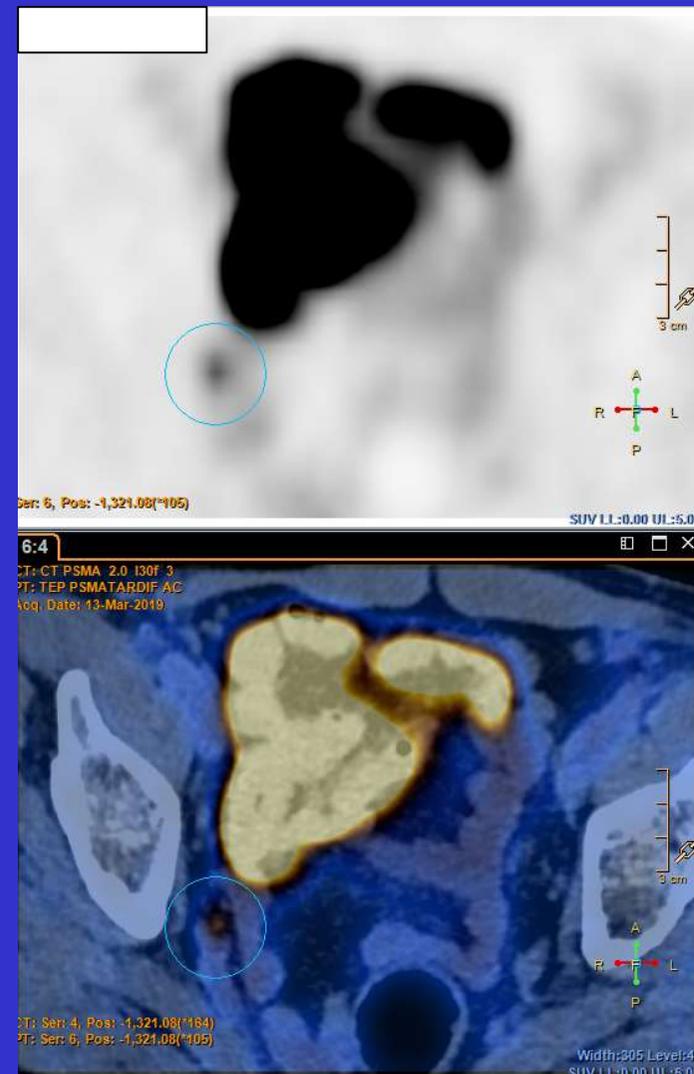


... décèle un foyer ganglionnaire de 4 mm

FCH (^{18}F)



PSMA-1007 (^{18}F)



Les indications

Approche théranostique :
le ^{68}Ga -PSMA-11 ouvre la voie à la
radiothérapie interne vectorisée
(RIV) par ligand du PSMA

RIV avec ligand du PSMA

Efficacité

La méta-analyse récente de *Von Eyben [EJNM 2018: 296]* sur 12 études a inclus 669 CPRC traités en 3e ligne par un ligand du PSMA marqué au ¹⁷⁷Lu.

Les articles rapportaient 3 ligands différents, le J519 pour 2 articles, le I&T pour 1 article et le surtout le 617, qui fait l'objet de nos ATU, pour 9 articles incluant 565 patients rapportés (on ne peut exclure des doublons).

Le traitement par PSMA-617 a entraîné une réponse biologique (baisse de la concentration sérique de PSA jusqu'à >50% de la concentration initiale) chez 51% des patients.

Par comparaison, la méta-analyse de 16 études incluant 1338 CPRC ayant reçu un autre traitement en 3e ligne montre qu'une telle réponse a été observée dans 21% des CPRC, significativement moins fréquemment.

La fréquence des réponses objectives augmente avec le nombre de cycles ; la médiane de survie était de 14 mois.

RIV avec ligand du PSMA

Tolérance

Dans l'étude de Scarpa [*EJNMMI 2017: 788*], on relève une xérostomie transitoire chez 2 patients et persistante chez 1 patient et des douleurs osseuses chez 6 patients en relation avec les métastases osseuses.

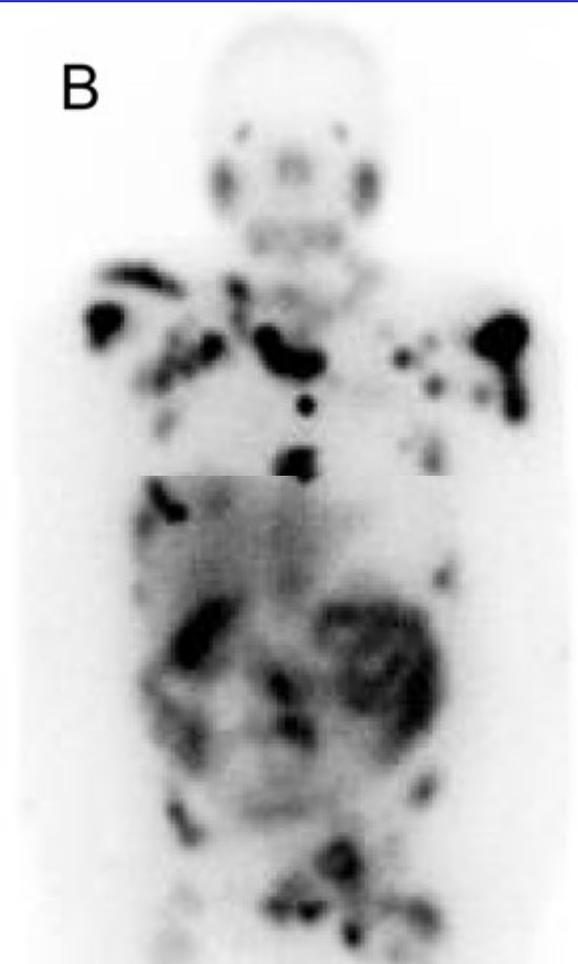
Dans l'étude de Rahbar [*JNM 2017: 245*] une toxicité hématologique de grade 3-4 est survenue dans 12% et une xérostomie dans 8% des cas.

La méta-analyse de Von Eyben [*EJNMMI 2018: 496*] montre que les traitements **non radioactifs** donnés en 3^e ligne induisent **plus souvent** des effets secondaires entraînant l'abandon du traitement dans 10 à 23% des cas, en particulier la chimiothérapie avec le cabazitaxel.

Sur 55 patients traités par au moins 3 cycles de PSMA-617, aucun n'a présenté une néphrotoxicité de grade 3 ou 4. La cystatine C était élevée dans 14 cas avant traitement et 32 cas après traitement. La néphrotoxicité est donc basse [Yordanova *EJNMMI 2017: 1473*].



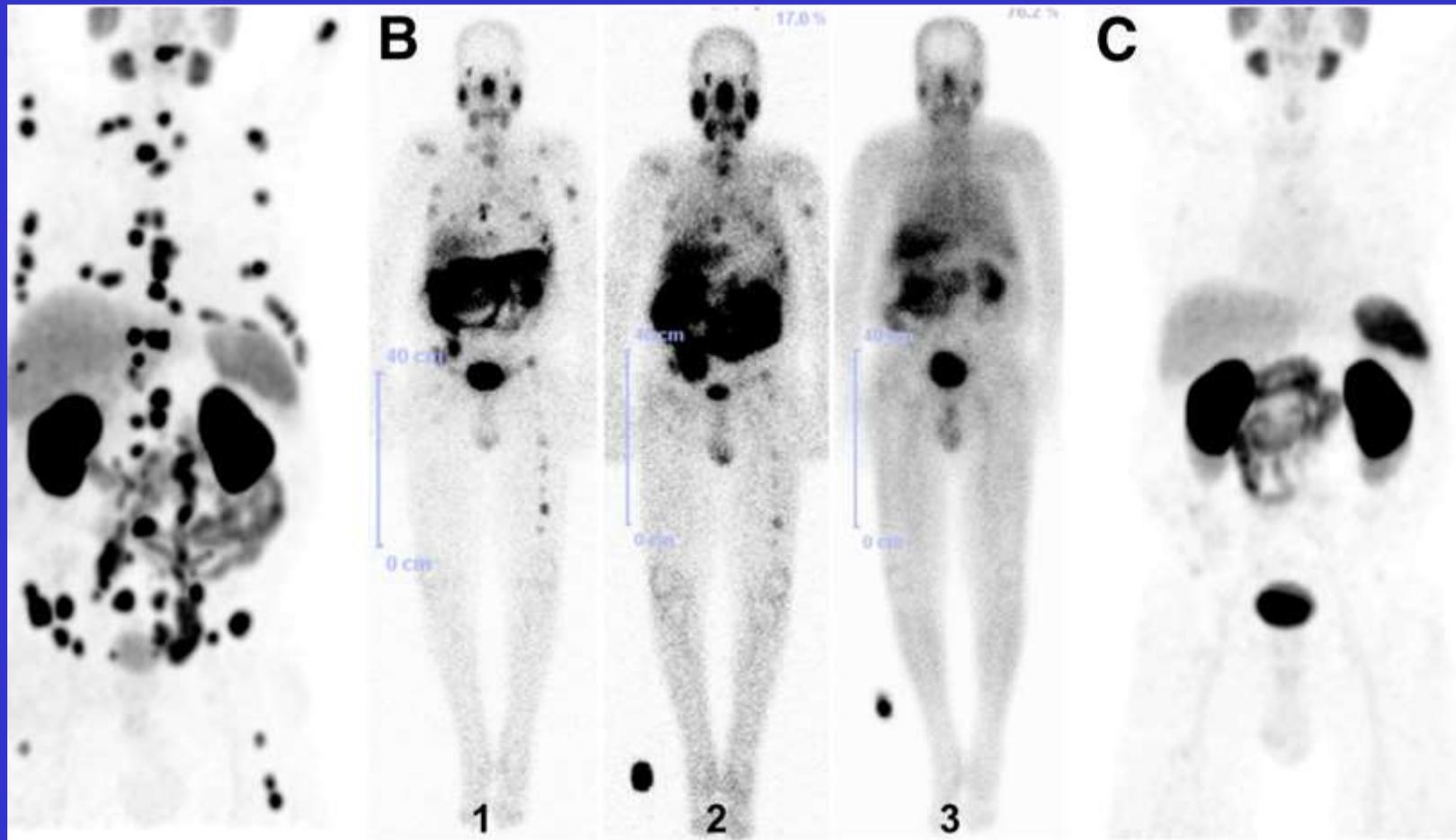
^{68}Ga -PSMA-11 avant tt



PSMA-617 (^{177}Lu) juste après administration

Rahbar J Nucl Med 2016

Théranostique du CRPC



^{68}Ga -PSMA-11
avant tt

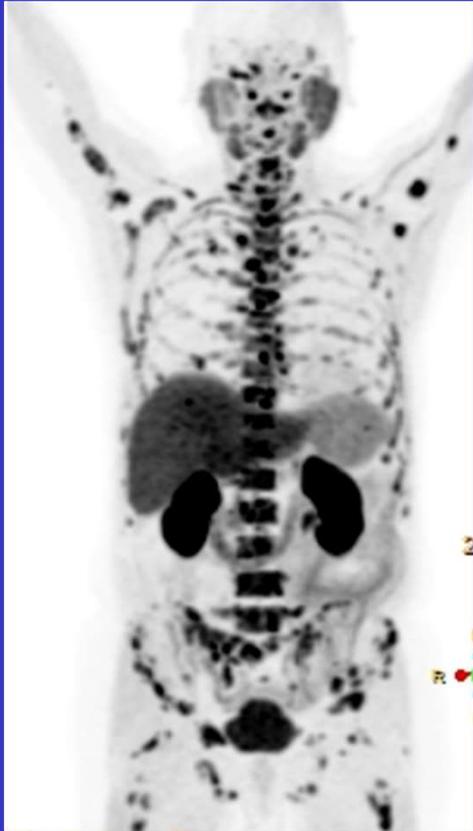
^{177}Lu -PSMA-617 durant
les 3 cycles de tt

^{68}Ga -PSMA-11
après tt

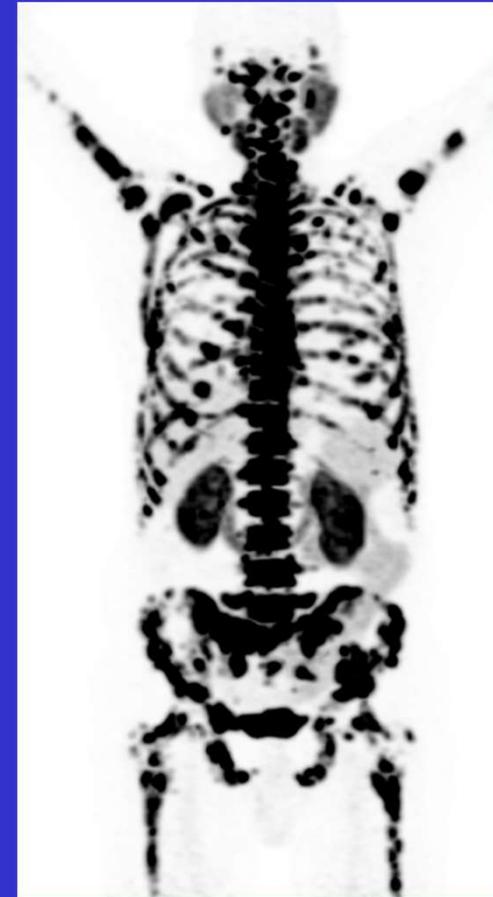
119

Baum J Nucl Med 2016:1

CP tt initial par RT + hormono en 2002. En 2010 CPRC:
Docetaxel, enzalutamide



TEP/TDM à
l'hôpital
Tenon avant
RIV à l'hôpital
St Antoine



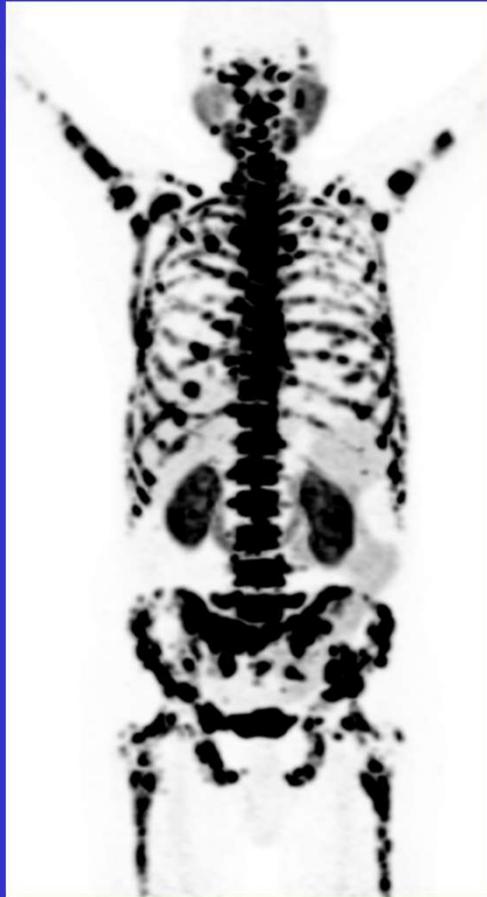
FCH

PSMA-11

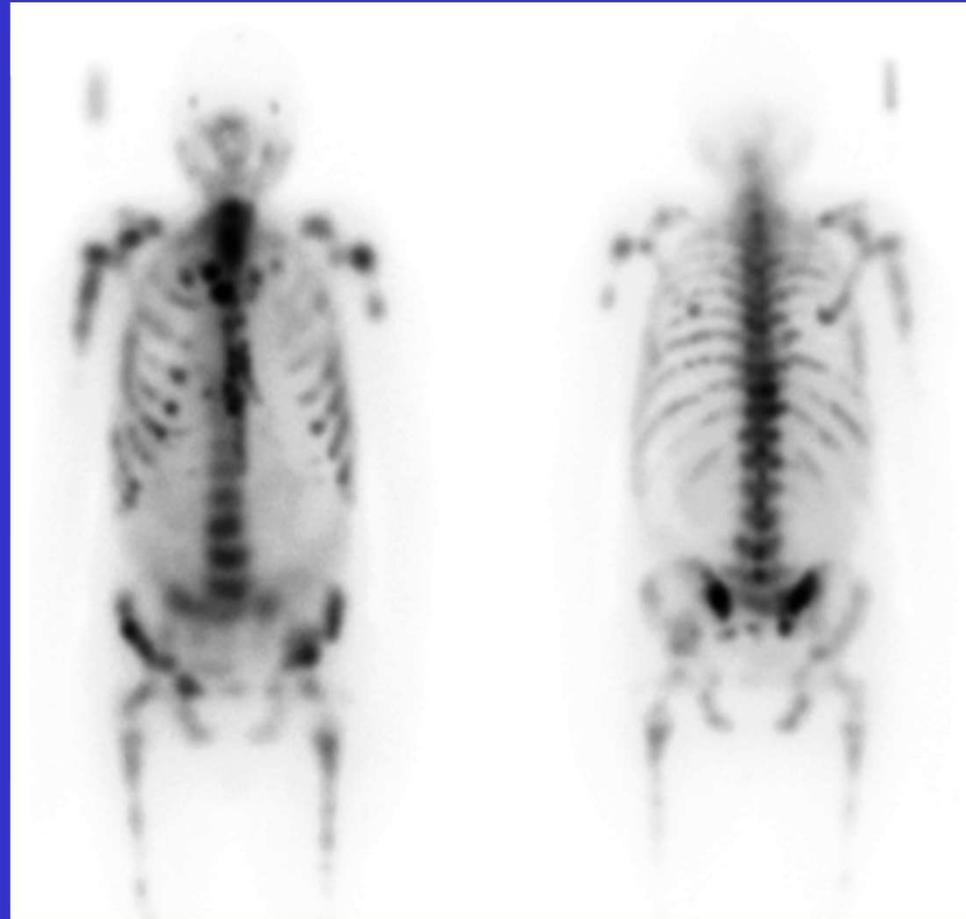
120



PSMA-617 (^{177}Lu), 1 cycle de 6 GBq

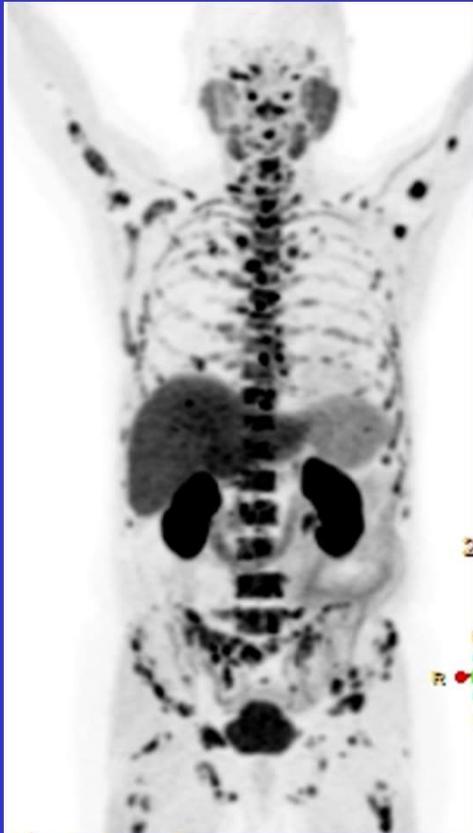


PSMA-11 avant RIV



PSMA-617 après 1 cycle

Bonne réponse tumorale partielle



FCH avant RIV



FCH après 3 cycles

122

Conclusion sur la TEP dans le CP

Actuellement en France, la ^{18}F -FCH reste le traceur de médecine nucléaire de référence pour le cancer de la prostate, y compris pour la détection des métastases osseuses

- Bonnes performances diagnostiques

- Intérêt dans la surveillance thérapeutique des cancers résistants à la castration

- Bonne disponibilité et possibilité de nombreux examens par jour car production industrielle et non « locale »

La TEP avec un ligand du PSMA a de meilleures performances dans l'imagerie TEP des cancers de prostate

- Meilleure détection de la tumeur primitive et des petites métastases ganglionnaire qu'avec la FCH

- Approche théranostique pour la RIV par ligand du PSMA

- Mais nécessité d'un générateur de gallium et d'un marquage sur site,¹²³ tant qu'un ligand marqué au ^{18}F n'est pas largement disponible et ses performances validées.