

Nouveautés en TEP du cancer de la prostate

Jean-Noël Talbot et Mathieu Gauthé
Médecine Nucléaire
Hôpital Tenon – APHP

Aucun lien d'intérêt

1

Traceurs disponibles en TEP/TDM

- **^{18}F -fluorodésoxyglucose (FDG)**
- **^{18}F -fluorure de sodium (FNa)**
- **^{18}F -fluorocholine (FCH)**
- **Ligand de l'antigène membranaire spécifique de la prostate marqué au ^{68}Ga (PSMA)**
- **AMM récente : acide aminé ^{18}F -FACBC**
- **Essai clinique : ligands du PSMA marqués au ^{18}F , analogues de la bombésine**

2

^{18}F -fluorodésoxyglucose (FDG)

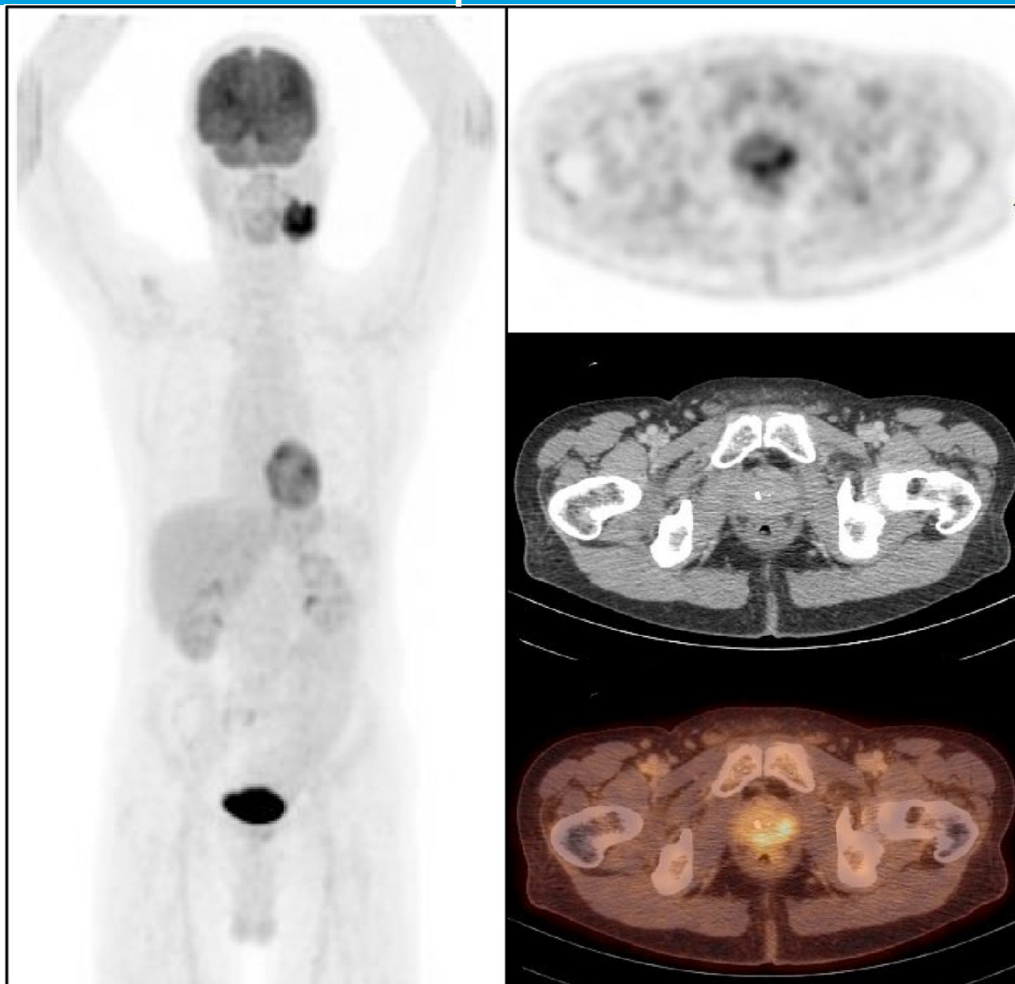
➤ Faible sensibilité pour:

- * 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 ...

Incidentalome de la prostate en TEP/TDM 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). Conséquence : PSA = 52 ng/mL. Adénocarcinome Gleason 6 (3+3).

Kaliska L. (*Méd Nucl* 2014): fréquence incidentalome 1,5% dont 16% cancer

^{18}F -fluorure de sodium (F Na) : la TEP du squelette

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
- Principe
 - Accumulation dans l'os cortical
 - Visualisation de la réaction à la métastase osseuse
 - Foyers d'hyperfixation non-spécifiques : arthrose, trauma...
- Avantages sur la scintigraphie osseuse
 - Imagerie en coupe tomographique du corps entier
 - Meilleur rapport signal/bruit, au bout de 45 min seulement
 - Quantification
 - Apport de la TDM
 - Irradiation comparable voire inférieure

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

Mr M. , adk prostatique opéré

Elévation du PSA à 8,7 ng/mL

Scintigraphie osseuse pour recherche de
récidive osseuse

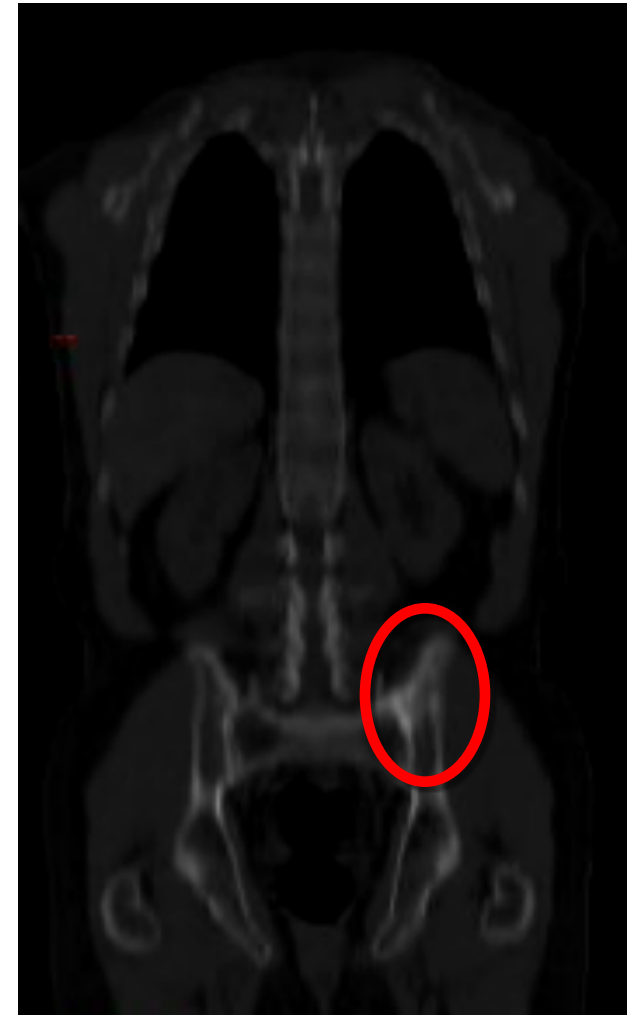
Suite du cas : scintigraphie du squelette



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



suite du cas : TEP au F Na



Conséquence : décision de chimiothérapie

Détection des métastases osseuses

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

Par patient	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Scinti planaire	57% (35%)	57% (95%)	59% (89%)	55% (44%)
Scinti 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

^{18}F -fluorocholine

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 » 2016 :

« PET/CT using 11C-choline tracers may identify sites of metastatic disease in men with biochemical recurrence after primary treatment failure. Other choline radiotracers are under evaluation. »

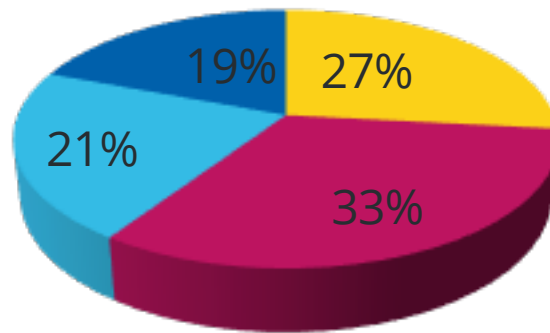
Détection des métastases osseuses

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

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

■ environ 350 FCH prostate en 2015

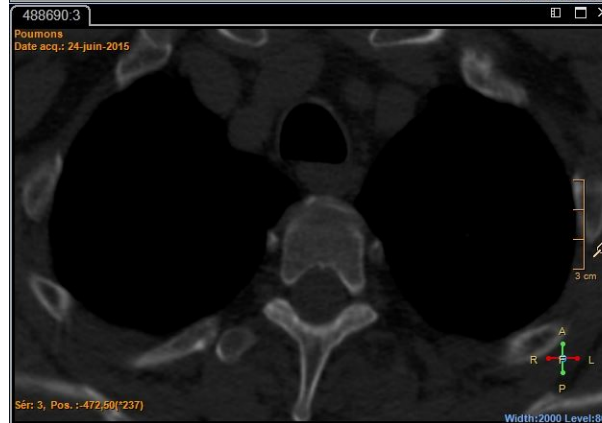
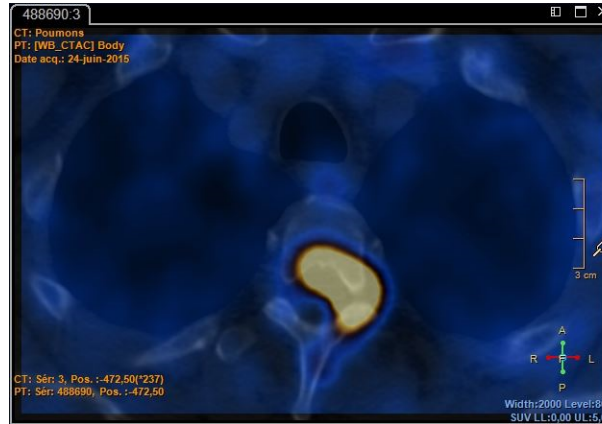


- Stadification initiale
- Récidive biologique
- Evaluation thérapeutique
- Autre

Exemple: Stadification initiale

- **Homme de 65 ans**
- **Adénocarcinome prostatique Gleason 8 (3+5) début juin 2015**
- **Concentration sérique du PSA = 11 ng/mL**

TEP/TDM FCH métastase osseuse négative en TDM

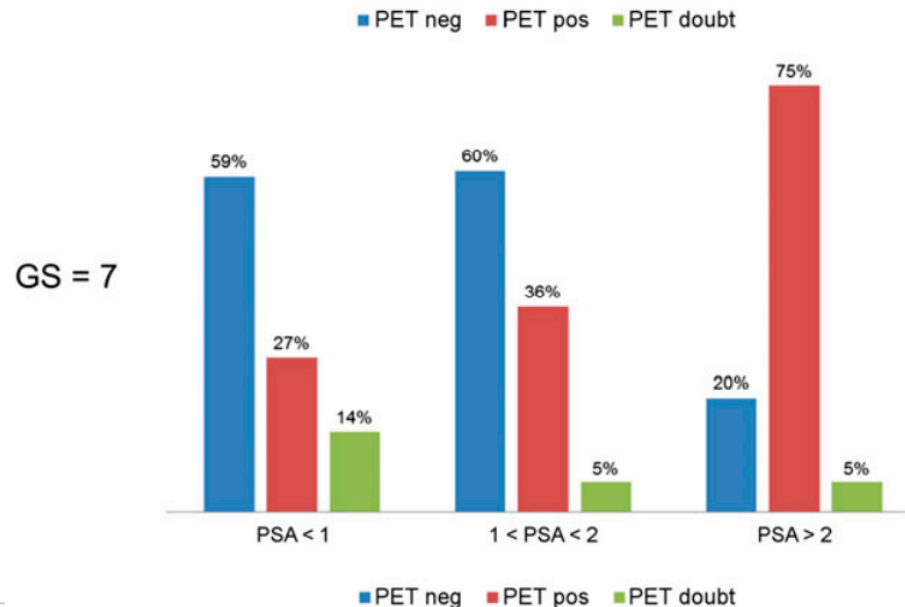


Détection et restadification des récidives

■ Recherche de récidive en cas de ré-ascension de la concentration sérique du PSA

- ▶ Indication la plus étudiée
- ▶ Corrélation des performance au score de Gleason initial et à la concentration sérique du PSA (n=1000)

- *PSA=1,5ng/mL:* *Se=84,2%* *Sp=59,7%*
- *Gleason 7:* *Se 80,3%* *Sp=62,3%*

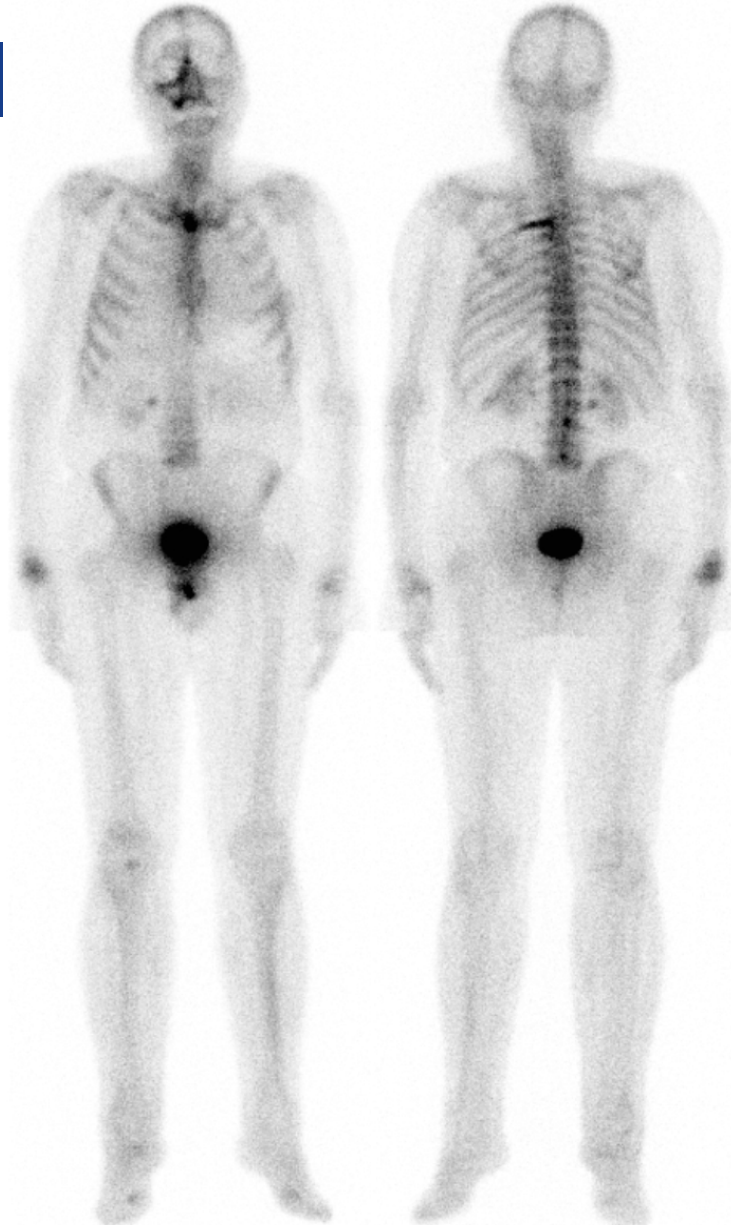


Graziani EJNM 2016
Cimitan JNM 2015

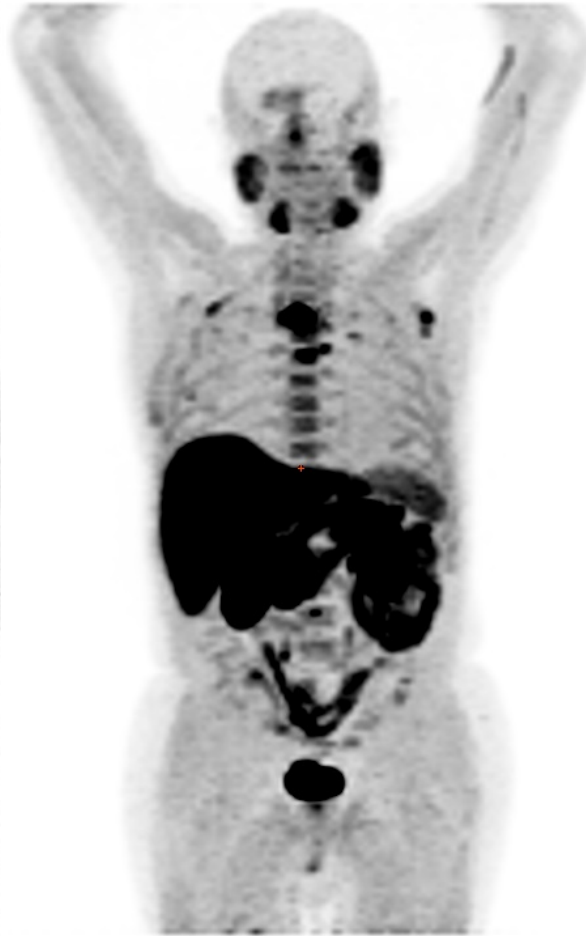
19

Exemple: Restadification

- **Homme de 77 ans**
- **Adénocarcinome prostatique Gleason 7 (4+3) il y a 12 ans**
- **PSA = 30ng/mL**
- **Foyer focal isolé sur IRM pelvienne**
- **Imagerie complémentaire**
 - ▶ Scintigraphie osseuse
 - ▶ TEP/TDM au F Na
 - ▶ TEP/TDM à la FCH



Scinti os



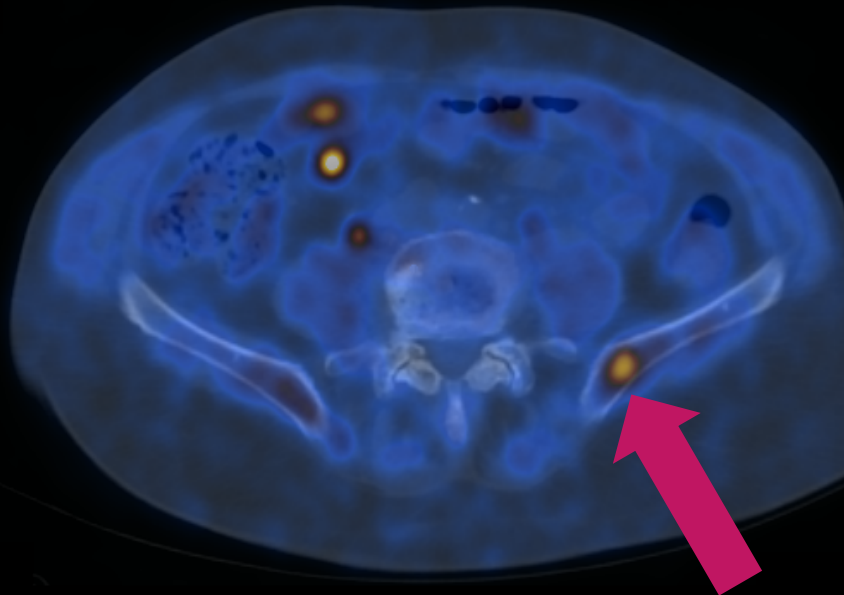
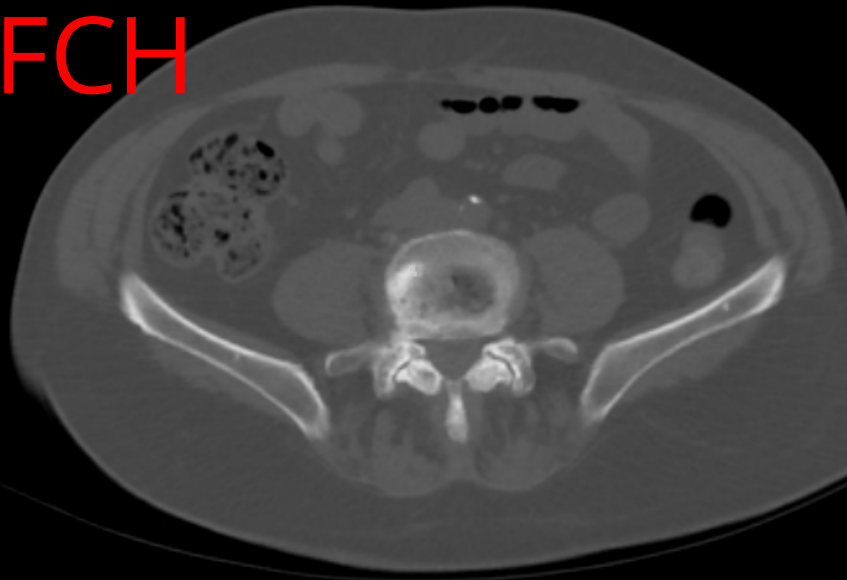
FCH



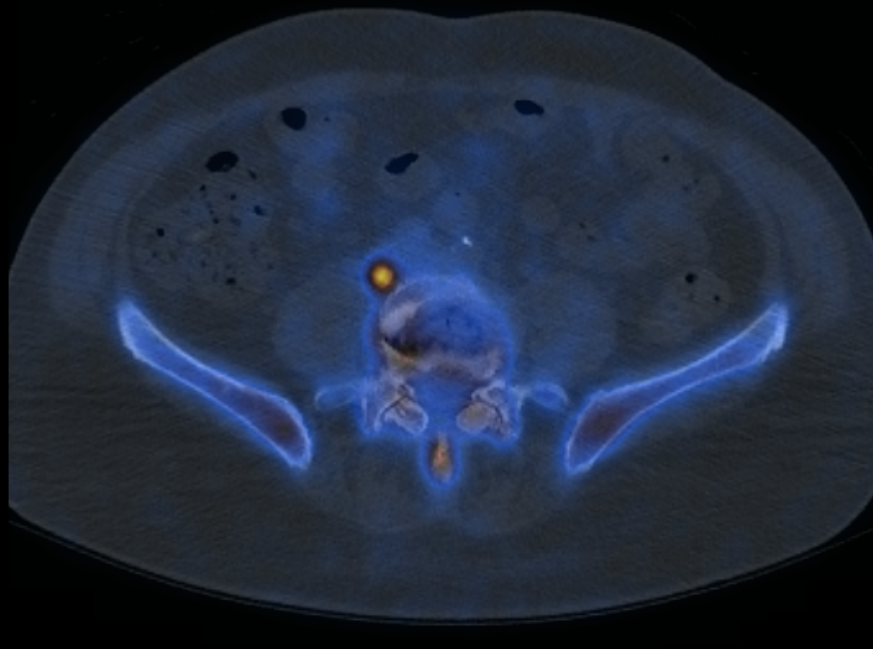
F Na

Dr M Gauthé, centre Oscar Lambret, Lille

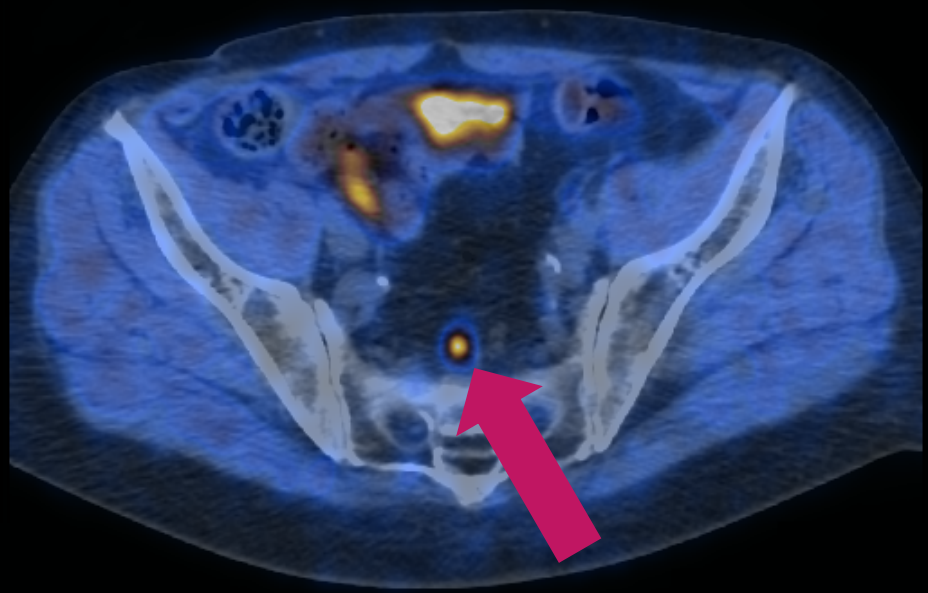
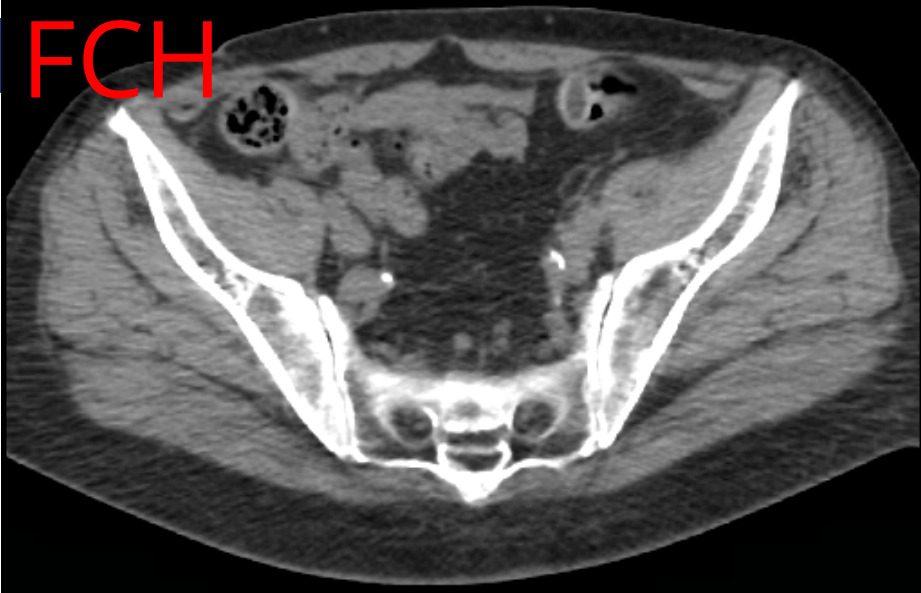
FCH



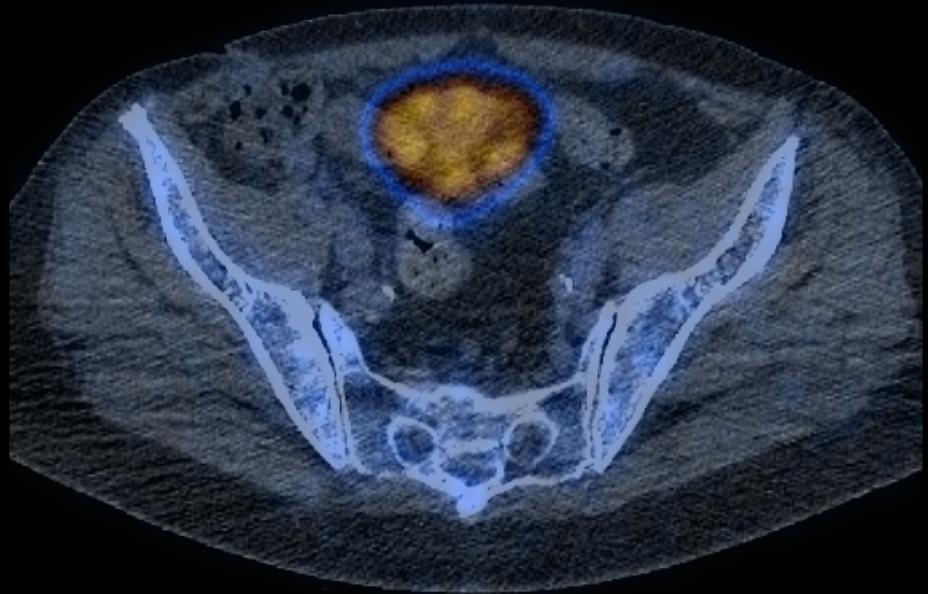
F Na



FCH



F Na



■ La scintigraphie du squelette a été utilisée pour suivre la réponse thérapeutique du cancer de la prostate, mais:

- ▶ phénomène d'embrassement ("bone flare" phenomenon) peut être observé au début d'un traitement efficace, en particulier hormonal
- ▶ de nouveaux foyers peuvent aussi apparaître en cas de progression, ce phénomène entraîne un risque de confusion

Ryan CJ Clin Cancer Res. 2011

■ Possibilité de quantification en TEP avec une approche volumique laissant espérer une évaluation objective de la réponse des métastases

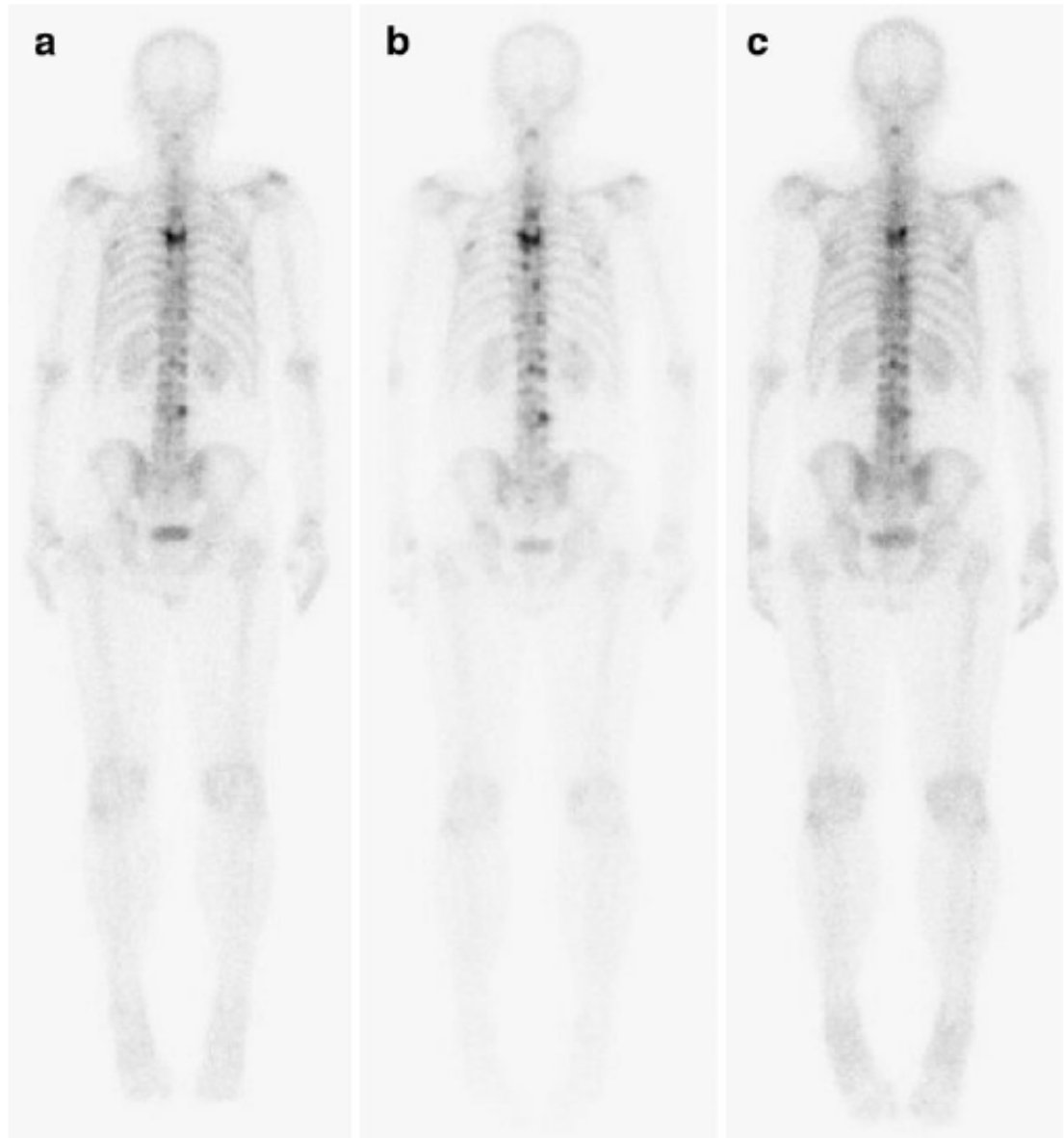
■ Une étude pilote de notre service suggère que la TEP/TDM FCH est supérieure à l'IRM du rachis pour surveiller les patients métastatiques osseux résistant à la castration

Balogova S, Clin Nucl Med 2014

24

Embracement (flare up) en scintigraphie du squelette

Fig. 1 ^{99m}Tc -MDP bone scans at baseline (a), 6 weeks (b) and 6 months (c) after commencing first-line hormone therapy. There is clear evidence of skeletal metastases on the baseline scan. The metastases show an increase in intensity at 6 weeks which subsequently reduces, typical of the flare phenomenon



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



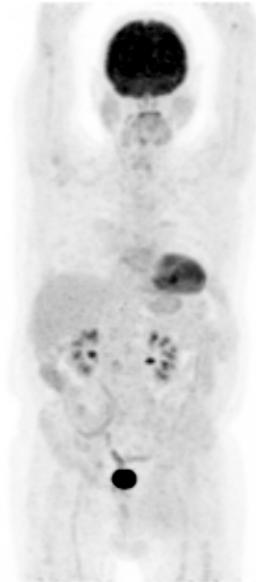
FNa



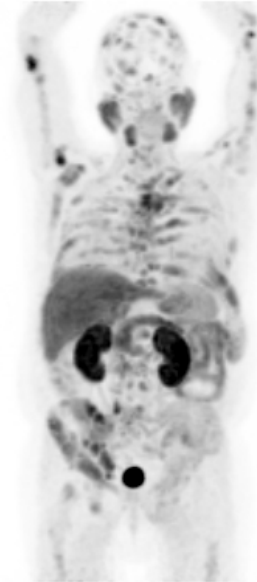
FNa



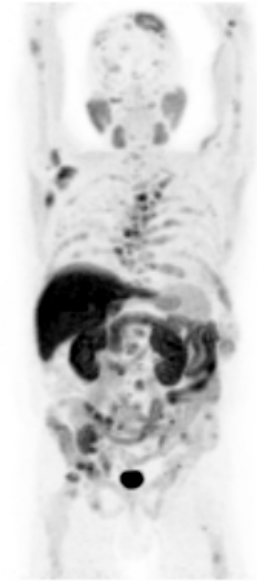
FNa



FDG



FCH



FCH



FCH

Docetaxel Mitoxantrone

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

Cabazitaxel Abiratérone

06-08/2011 08/2011

■ Peuvent fixer la FCH

- ▶ Cancers : CHC, poumon, côlon, cerveau, ORL, œsophage, sein, ovaire, vessie, myélome
- ▶ Tumeurs bénignes: adénome colique, HNF, parathyroïdes adénomateuses ou hyperplasiques
- ▶ Thyroïdite
- ▶ Inflammation et infection (en particulier ganglions médiastinaux)

AMM récente

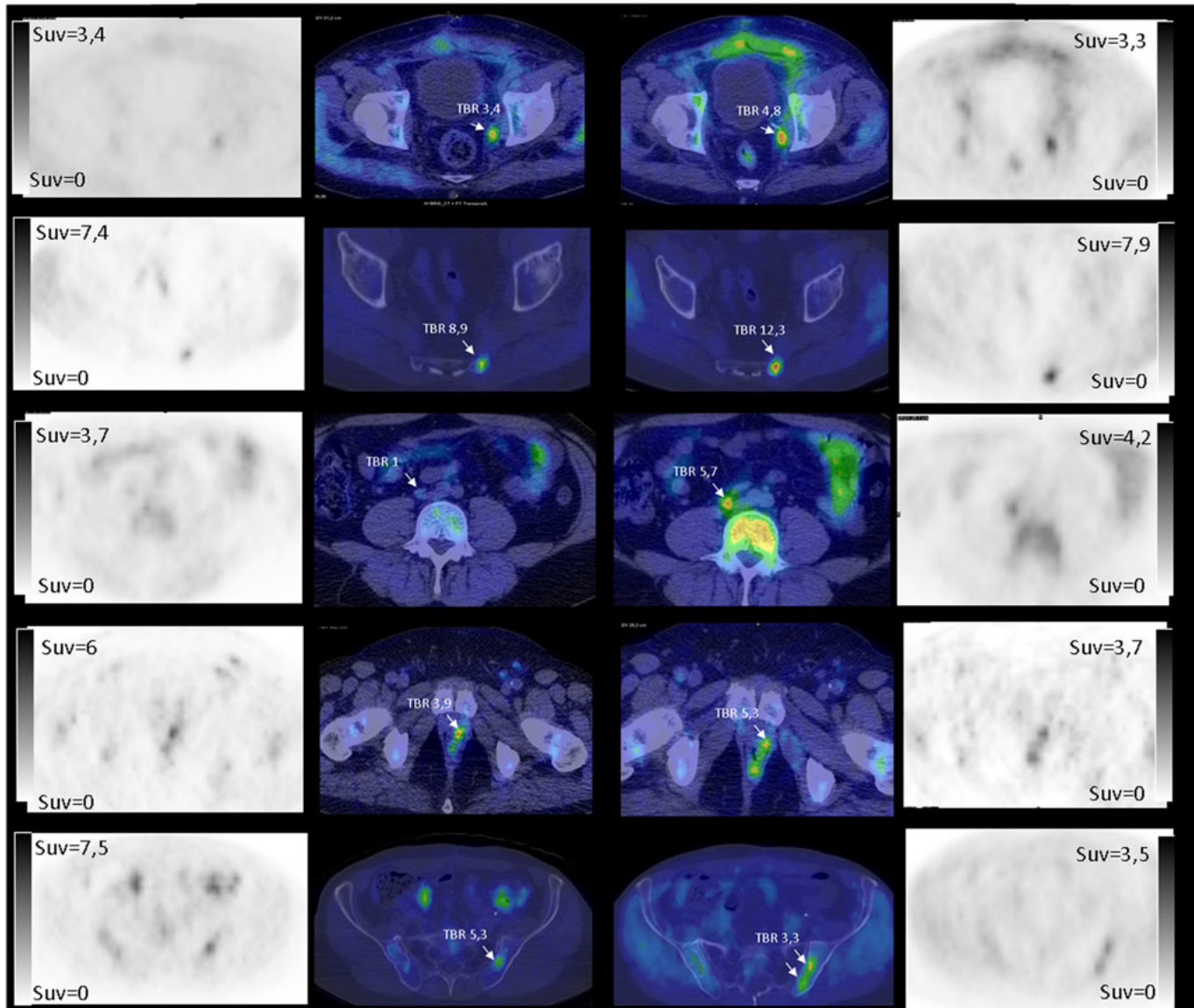
Un analogue d'acide aminé :
le ^{18}F -FACBC ou fluciclovine

- Acide aminé analogue de la leucine, le ^{18}F -FACBC ou ^{18}F -fluciclovine a été enregistré par l'EMA sous le nom de Axumin® en 2016
- *EANM-2016 OP352 (GB)* : ^{18}F -fluciclovine, 146 patients. Détection de toutes les tumeurs primitives, mais pour les localisations de la maladie extraprostatique chez 31 patients, Se = 50% et Sp= 73%.

Un analogue de la leucine, le ^{18}F -FACBC ou ^{18}F -fluciclovine

11C-Choline PET/CT

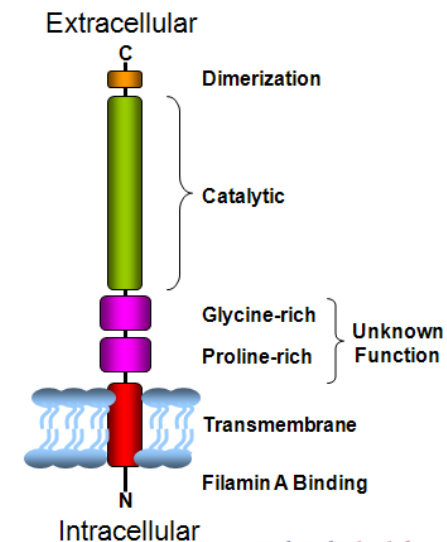
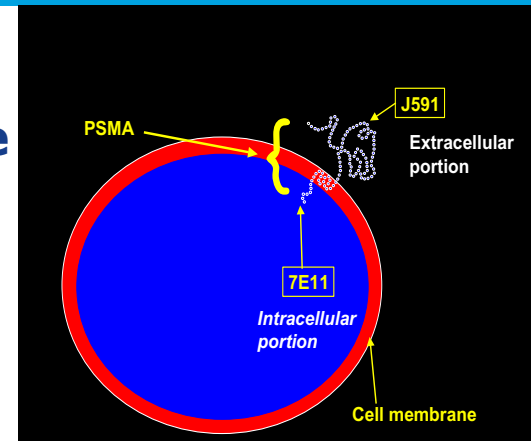
Anti-3-18F-FACBC PET/CT



Ligand de l'antigène membranaire spécifique de la prostate marqué au ^{68}Ga

Généralités

- **Antigène de surface exprimé par la quasi-totalité des cellules de cancer de la prostate**
- **Fonction enzymatique de carbopeptidase (glutamate)**
 - ▶ coupe le peptide N-acétyl-L-aspartyl-L-glutamate au niveau du C-terminal
- **Son expression augmente progressivement**
 - ▶ Dans les hauts grades tumoraux
 - ▶ Dans les maladies métastatiques
 - ▶ Dans les maladies hormono-résistantes



■ Récidive de cancer prostatique

- ▶ Se=77% Sp=100% VPN=91% VPP=100% (Afshar-Oromieh A, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015)
- ▶ Taux de positivité lié à la concentration sérique du PSA, sa « vitesse » et au score de Gleason (Eiber M, J Nucl Med 2015)
 - 97% si PSA > 2 ng/mL
 - 58% si PSA < 0,5 ng/mL

■ Comparaison à la TEP/TDM à la ^{18}F -fluorocholine (FCH) dans les récidives biologiques

- ▶ Meilleure détectabilité lésionnelle (Afshar-Oromieh A, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014)
- ▶ Taux d'impact sur la prise en charge de 63% (Morigi JJ, J Nucl Med 2015)

- **Disponible dans quelques centres en France par ATU nominative ou étude clinique**
 - ▶ Récidive biologique avec FCH et IRM pelvienne négative
 - ▶ TEP/TDM du premier patient à Tenon en avril 2016
- **Service de MN équipé avec générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$**
- **Patient non à jeun, ne pas arrêter le traitement antalgique ou anti-hormonal**
- **2MBq/kg de PSMA-11 (^{68}Ga)**
- **Images corps entier 1h après injection**
- **Dosimétrie similaire à celle du FDG et de la FCH : 3+5 mSv**

TEP/TDM et récurrence biologique d'adénocarcinome prostatique

Apport du ^{68}Ga -PSMA-11 quand la ^{18}F -fluorocholine n'est
pas contributive

Cas clinique 1 : « PSA croissant »

- **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**

Biodistribution normale



FCH



PSMA-11

Cas clinique 1: « PSA croissant »

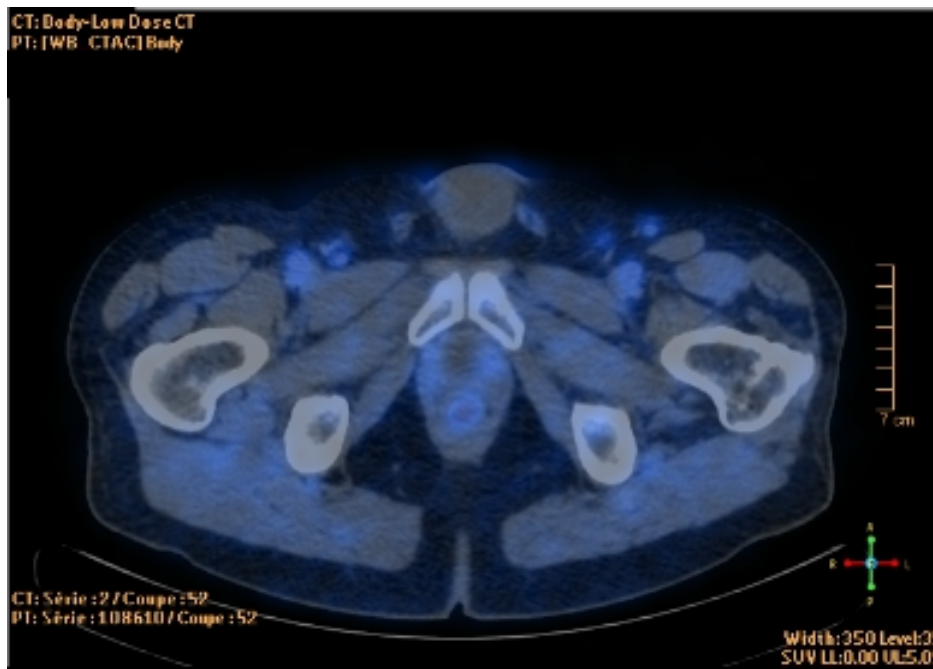


FCH

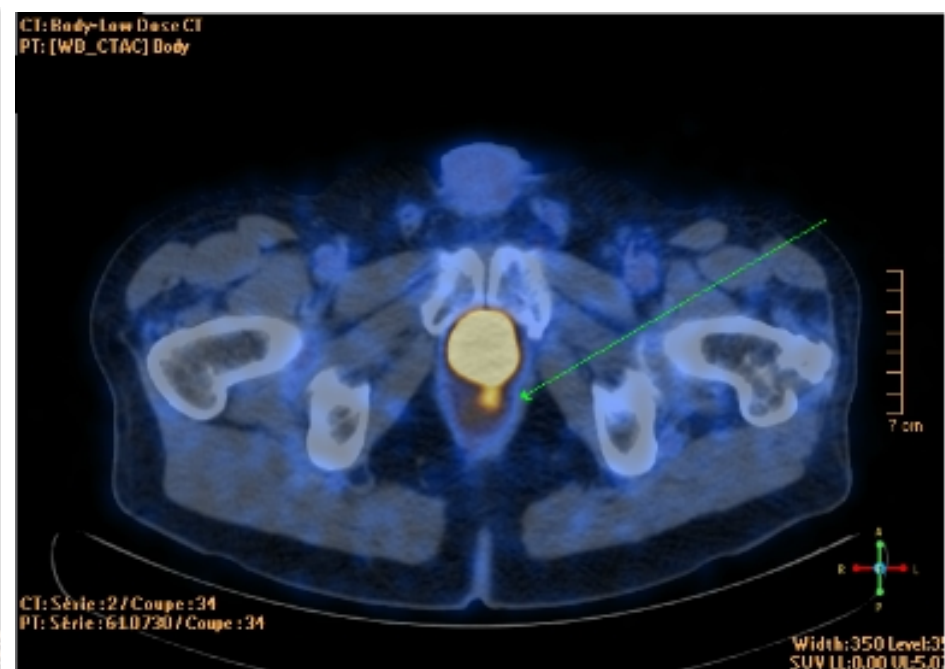


PSMA-11

Cas clinique 1: « PSA croissant »



FCH



PSMA

■ 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

Cas clinique 2 : « PSA croissant »

- **Homme de 61 ans**
- **Adénocarcinome prostatique Gleason 9 (5+4) opéré en juillet 2013, pT3N1**
- **Élévation 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**

Cas clinique 2: « PSA croissant »

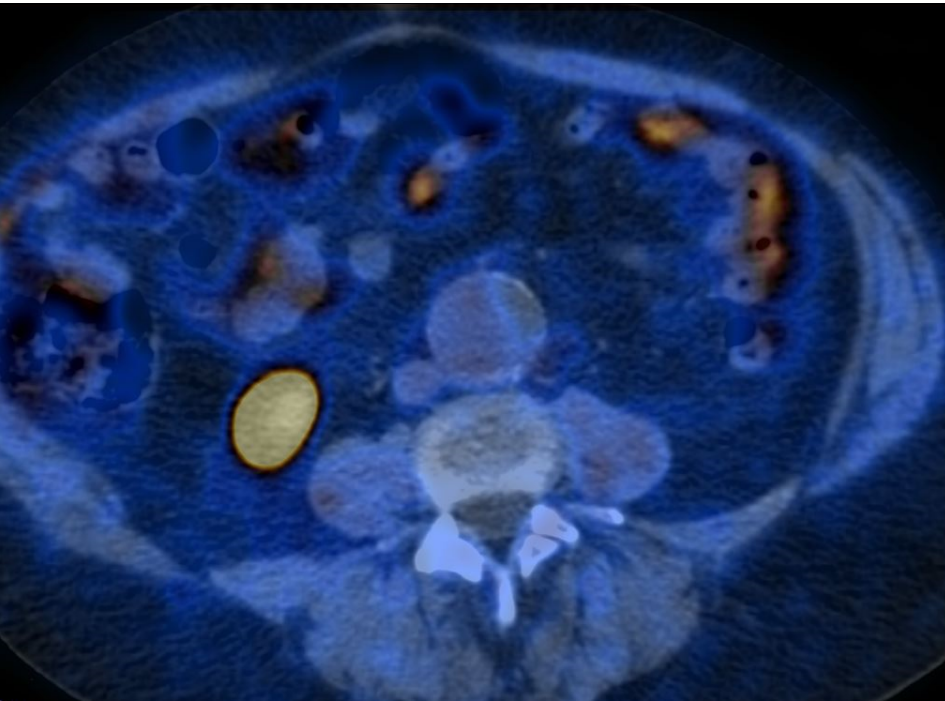


FCH

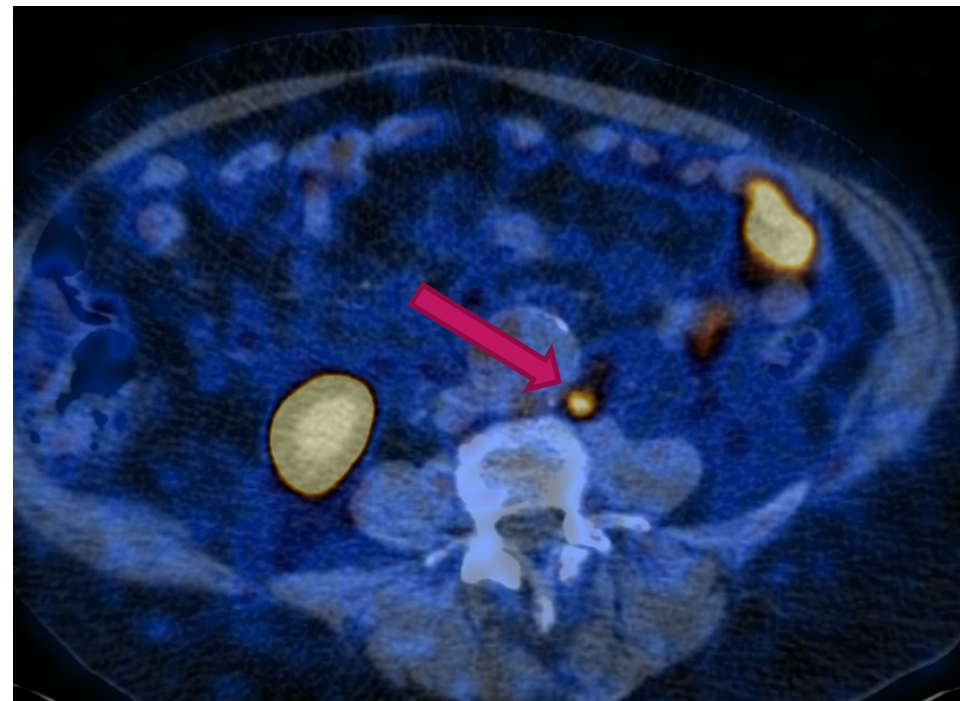


PSMA-11

Cas clinique 2 : « PSA croissant »



FCH



PSMA-11

Cas clinique 2 : « PSA croissant »

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

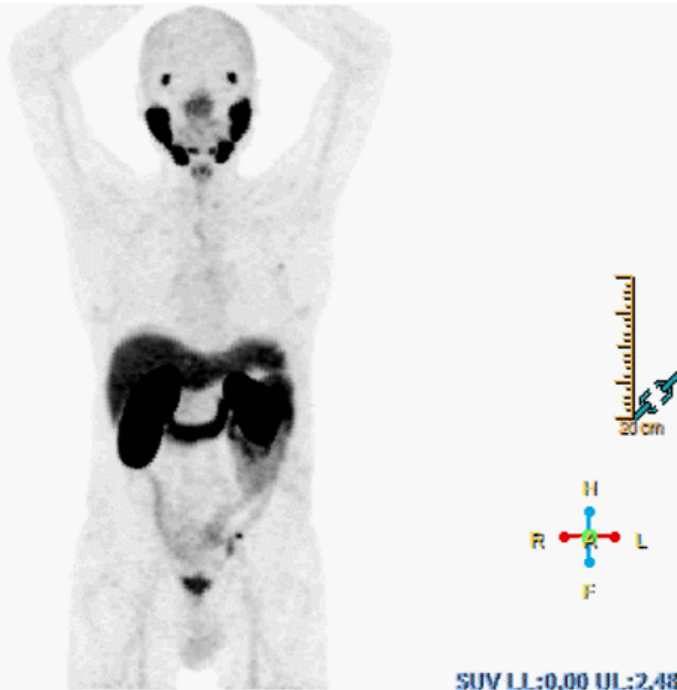
- **Remplacement de l'hormonothérapie par un traitement de seconde génération**
 - ▶ baisse du PSA

Cas clinique 3 : «PSA croissant»

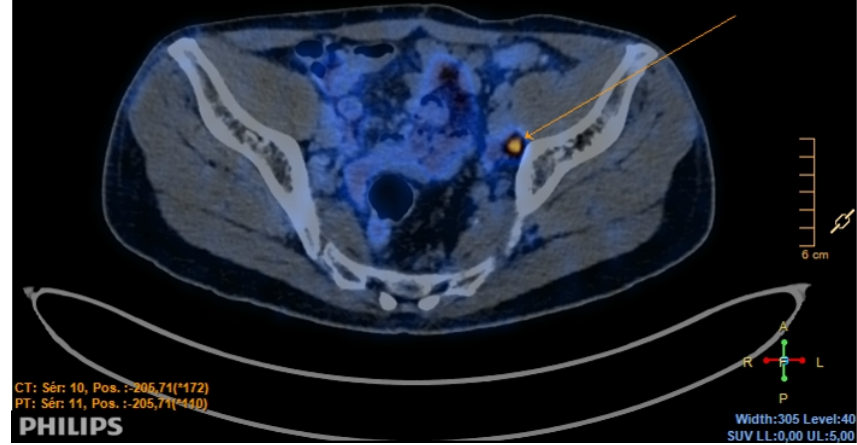
- Homme de 69 ans
- Prostatectomie radicale avec curage ilio-obturateur en 2003 pour un adénocarcinome prostatique Gleason 7 (4+3) pT2cN0M0 avec concentration sérique initiale du PSA = 7 ng/mL.
- Rechute biologique en 2004 traitée par radiothérapie.
- Le nadir de concentration sérique du PSA était ensuite = 0,03 ng/mL.
- Nouvelle élévation du PSA depuis environ 1 an, passant de 0,12 ng/mL en juin 2015 à 0,32 ng/mL en mars 2016.
- IRM pelvienne et FCH non contributives.

Cas clinique 3 : « PSA croissant »

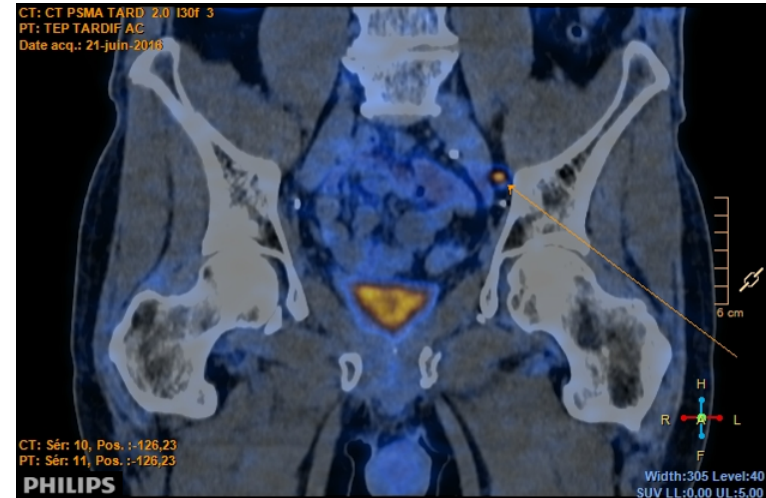
TEP TARDIF AC
Date acq.: 21-juin-2016



CT: CT PSMA TARD 2.0 I30f 3
PT: TEP TARDIF AC
Date acq.: 21-juin-2016



CT: CT PSMA TARD 2.0 I30f 3
PT: TEP TARDIF AC
Date acq.: 21-juin-2016



Cas clinique 3 : « PSA croissant »

- **TEP/TDM au PSMA-11 montrant un ganglion ilio-obturateur gauche suspect (sur le temps tardif)**

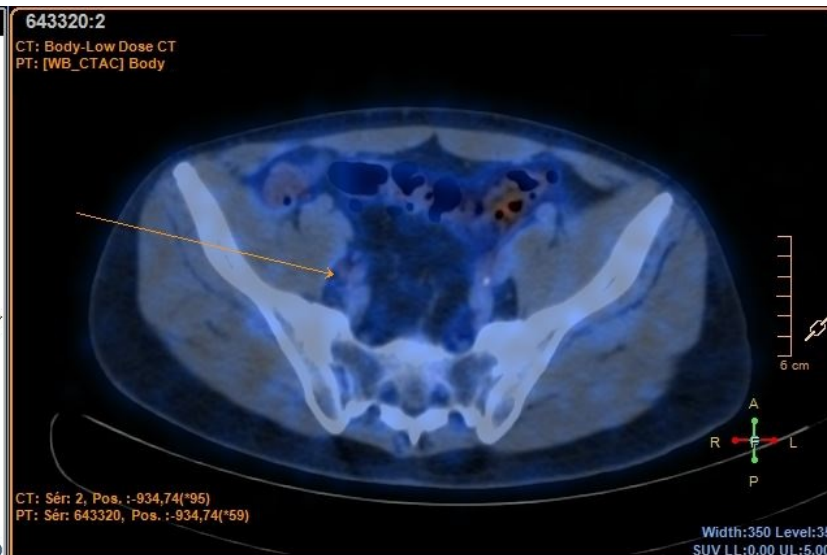
- **Patient opéré (curage ganglionnaire)**
 - ▶ Métastase de l'adénocarcinome
 - ▶ Baisse de la concentration sérique du PSA

Cas clinique 4 : Stadification

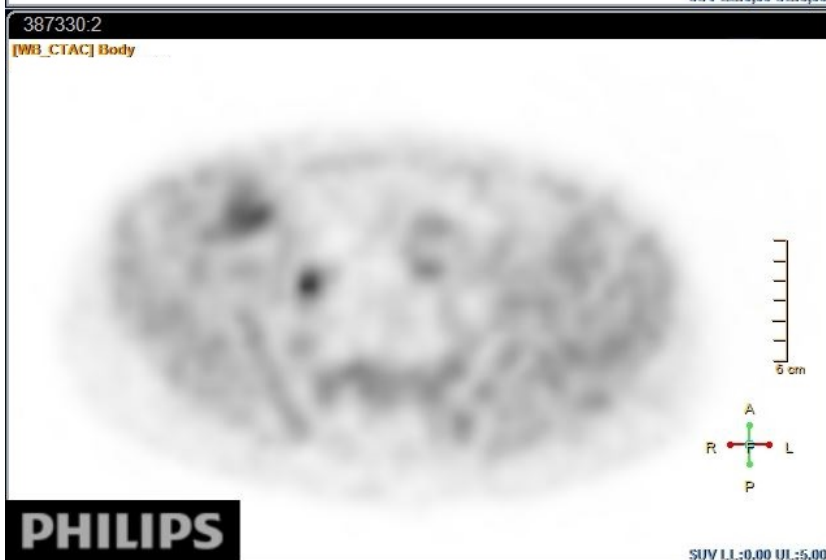
- **Homme de 60 ans**
- **Adénocarcinome prostatique Gleason 8 (4+4) pT2cNx avec concentration sérique initiale de PSA = 7 ng/mL.**
- **Prostatite post-biopsie**
- **TEP/TDM FCH:**
 - ▶ Fixation prostatique diffuse intense
 - ▶ Ganglion iliaque interne droit pathologique (SUVmax=4)
 - ▶ Page d'infiltration gauche hypermétabolique de la graisse du mesorectum.

Cas clinique 4 : Stadification

PSMA-11

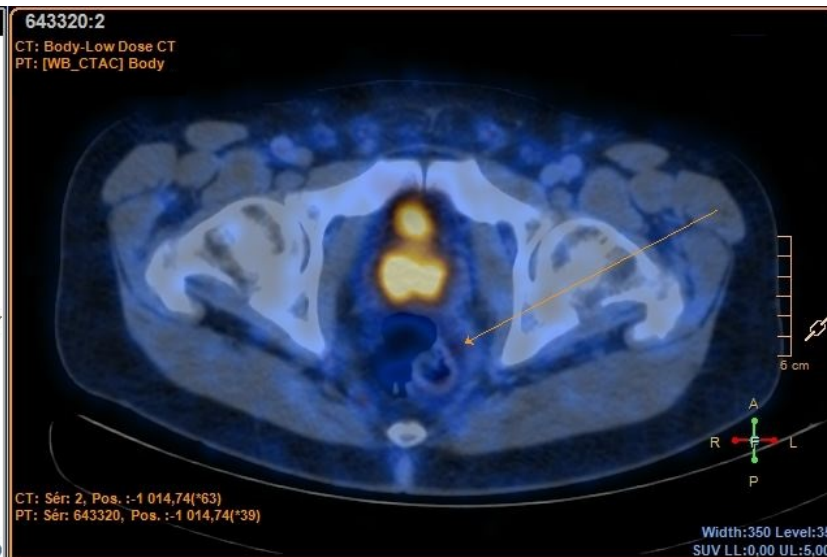
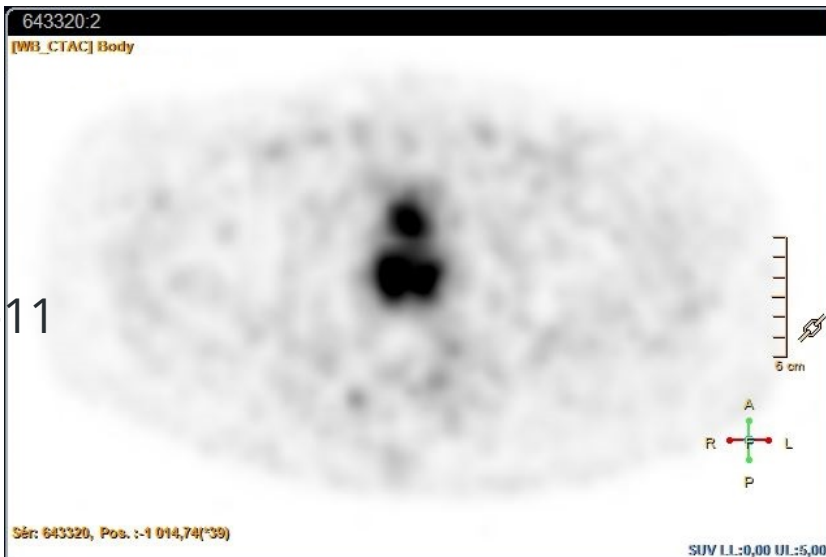


FCH

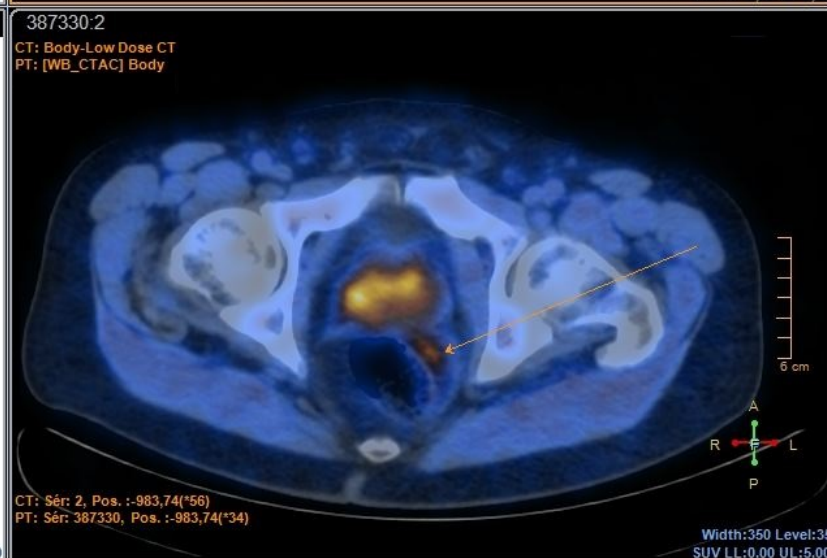
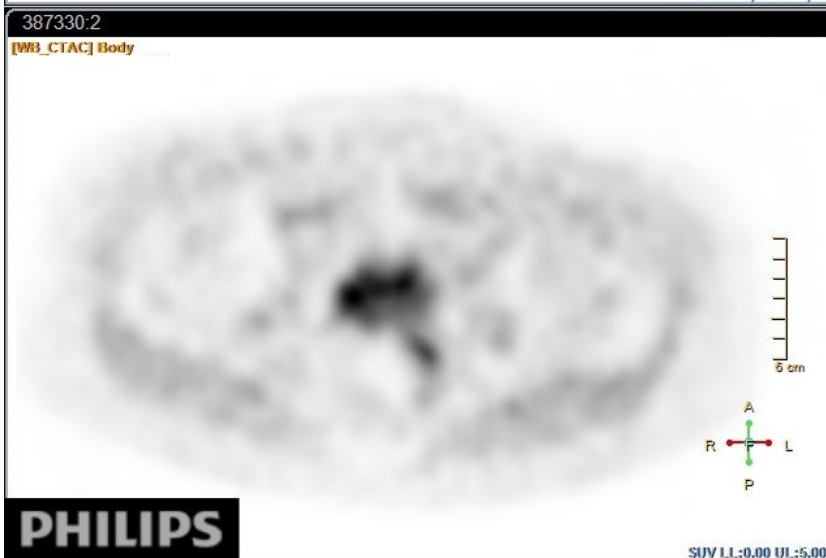


Cas clinique 4 : Stadification

PSMA-11



FCH



Cas clinique 4 : Stadification

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

- **Radiothérapie prostatique exclusive**

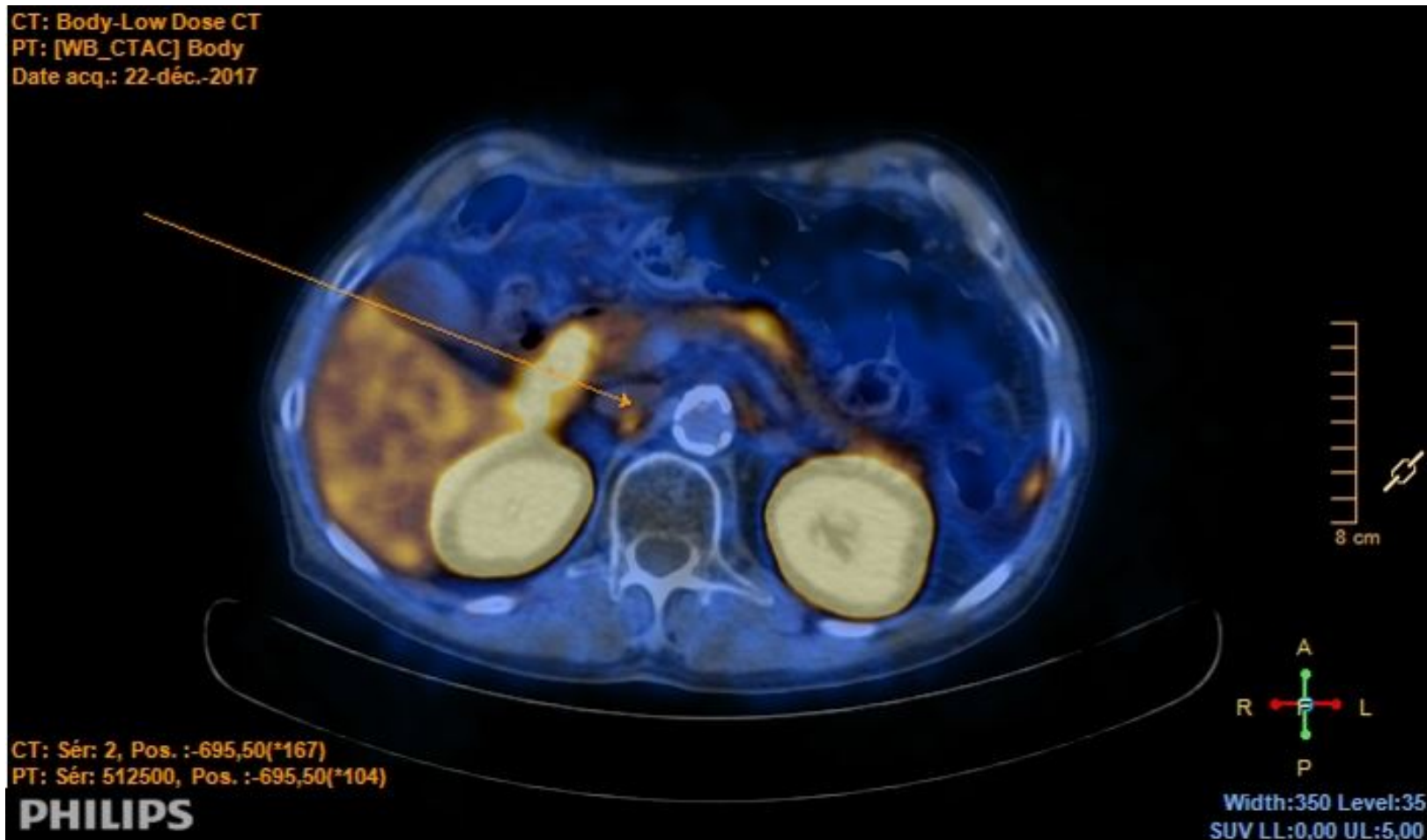
■ **Interprétation au niveau de la loge prostatique**

- ▶ 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 nerveux (ici coeliaque)

53

En essai clinique

Ligands de récepteurs surexprimés dans le CP

TEP fluorodéhydrotestostérone (^{18}F) (FDHT)

Larson S, J Nucl Med 2004; 45:366–373

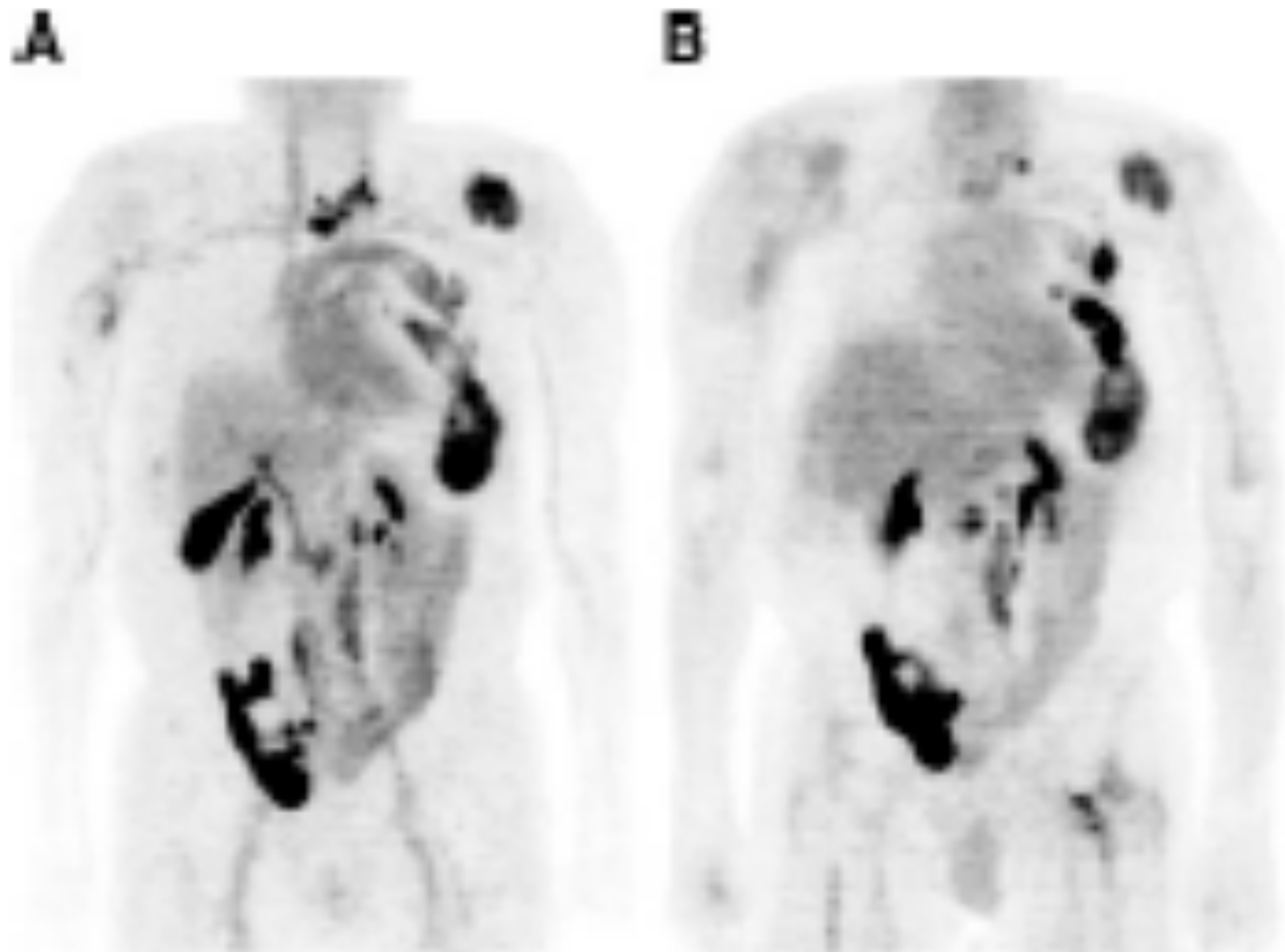


FIGURE 2. ^{18}F -FDHT (A) and ^{18}F -FDG (B) of patient 7 (Table 1) displayed in mip format.

Bombésine et ses analogues

ligands du récepteur du peptide libérant la gastrine
(gastrin-releasing peptide receptor ou GRPr),

plusieurs traceurs marqués au ^{68}Ga mais également
au ^{64}Cu ou ^{18}F

GRPr surexprimé par :

- cancer de la prostate
- cancer du pancréas
- cancer du sein

GRPr ligands: first human studies

■ GRPr Agonist¹

- - High gastrointestinal uptake

- - Potential side effects

■ GRPr Antagonist

- - Lower side effects and gastrointestinal uptake²

- - Only few clinical studies with ⁶⁸Ga-RM2 PET/CT in primary or recurrent PCa^{3,4}

¹Bodei et al. EJNMI 2007

²Wieser et al. Theranostics 2014

³Kahkonen et al. Clin cancer Res 2013

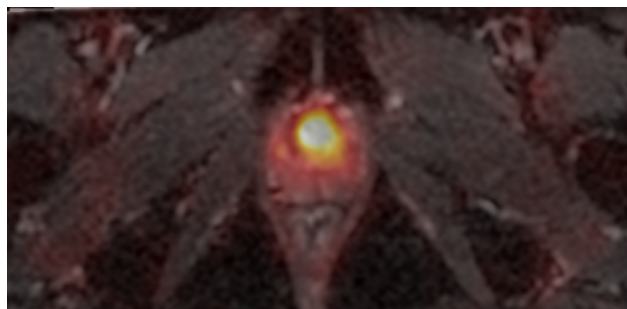
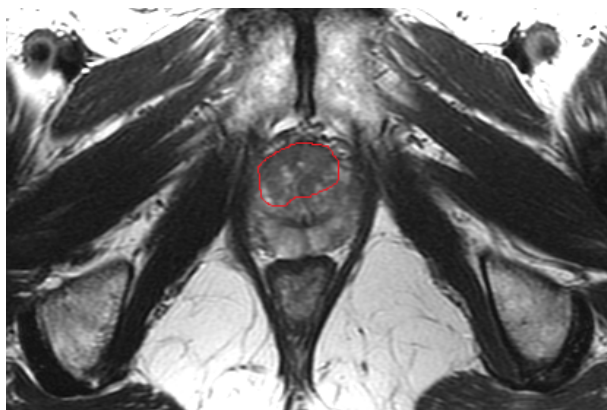
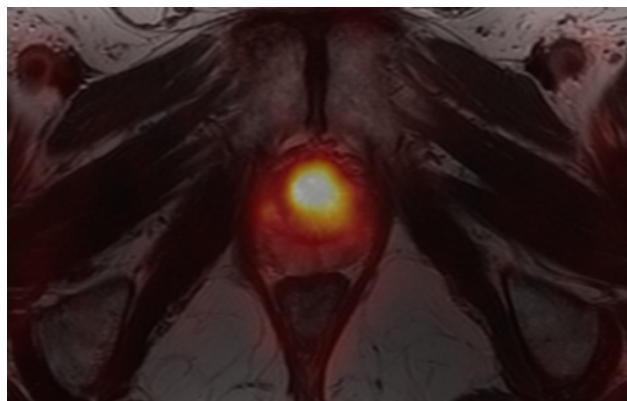
⁴Minamimoto et al. JNM 2016

• Aims:

- Evaluate the ability of ⁶⁸Ga-RM2 PET/CT (150-200 MBq imaging 60 min after injection) to localize newly-diagnosed PCa
- Compare it to multiparametric MRI, the current standard for PCa detection
- Assess the additional value of combined ⁶⁸Ga-RM2 PET/CT - MRI

RM2 Michaud L (EANM 2016 OP292) Example 1

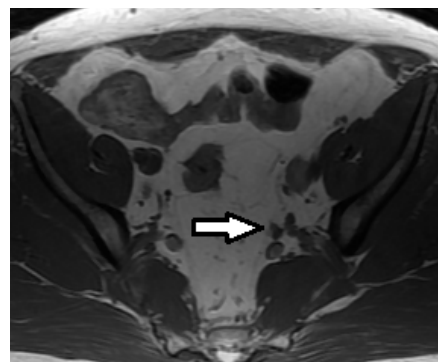
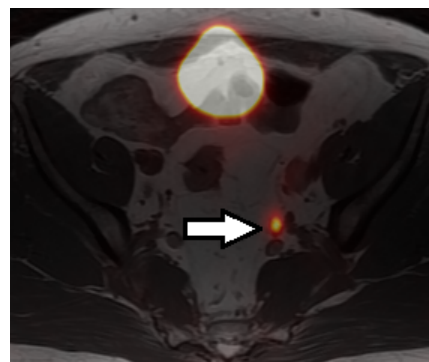
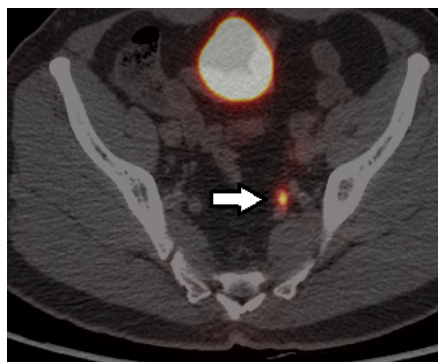
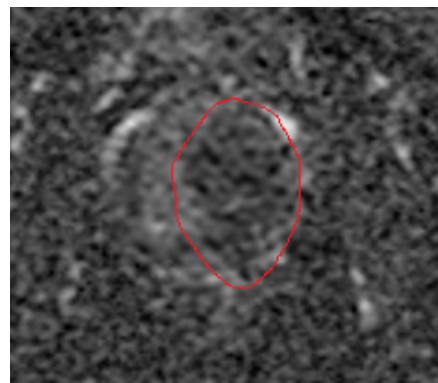
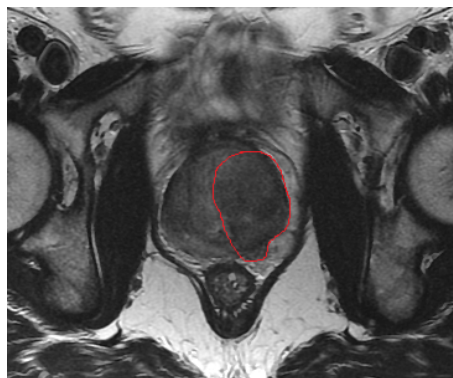
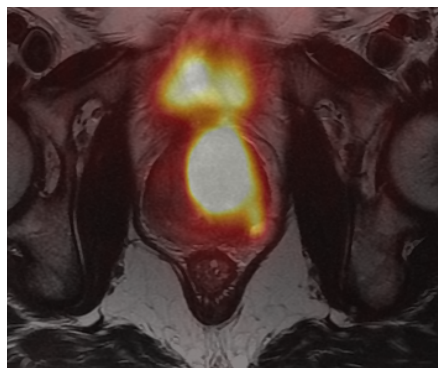
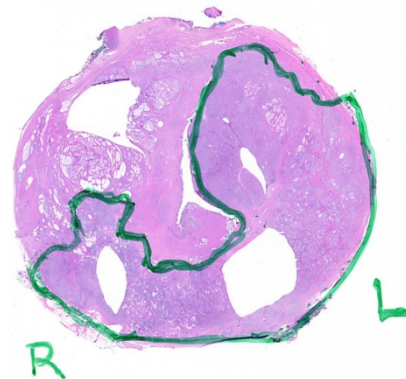
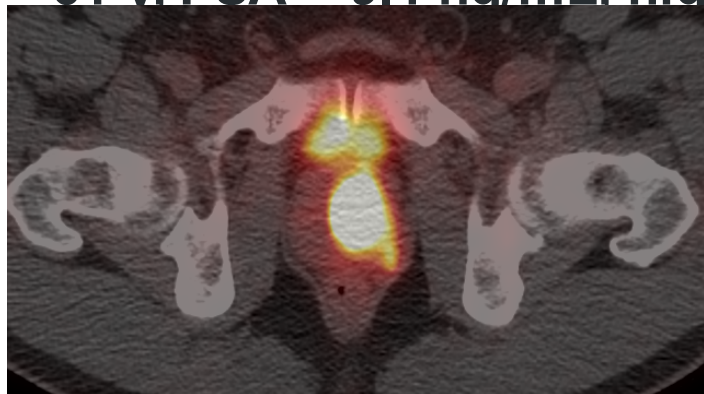
■ 67 y, PSA = 6.4 ng/mL, low risk



Gleason 7 (3+4)
Bilat
Dominant ant bilat
ECE+
SV -
LN -

RM2 Michaud L (EANM OP292 2016) Example 2

■ 61 y. PSA = 9.1 ng/mL, high risk



Gleason 9
(4+5)
Bilat dominant
ECE+
SV bilat
LN+

Théranostique : traitement du cancer prostatique résistant à la castration (CPRC) par ligand du PSMA (^{177}Lu)

60

Rahbar et al., J Nucl Med 2016

■ 82 CPRC avec TEP/TDM au PSMA-11 positive

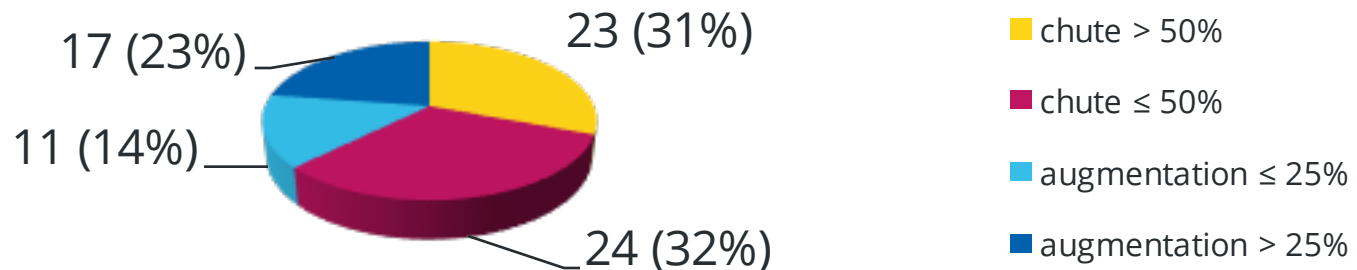
■ Une cure de 6 GBq de PSMA-617 (¹⁷⁷Lu)

- ▶ Protection des glandes salivaires par emballages isothermes 30 minutes avant injection et jusqu'à 4h après

■ Résultats

- ▶ 6 patients décédés avant 8 semaines, sans corrélation avec le traitement
- ▶ 2 patients ont quitté l'étude

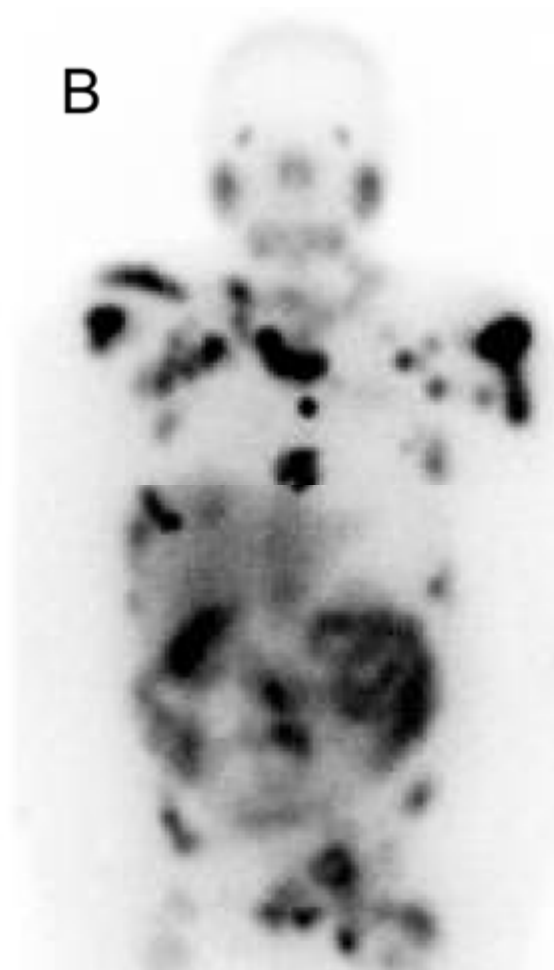
Evolution de la concentration sérique du PSA à 8 semaines



■ Discrète toxicité plaquettaire



PSMA-11 (^{68}Ga) avant tt



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

Baum et al., J Nucl Med 2016:1

■ **56 CPRC avec TEP/TDM au PSMA-11 positive**

■ **De 1 à 5 cures de 5,7 GBq de DOTAGA-PSMA (¹⁷⁷Lu)**

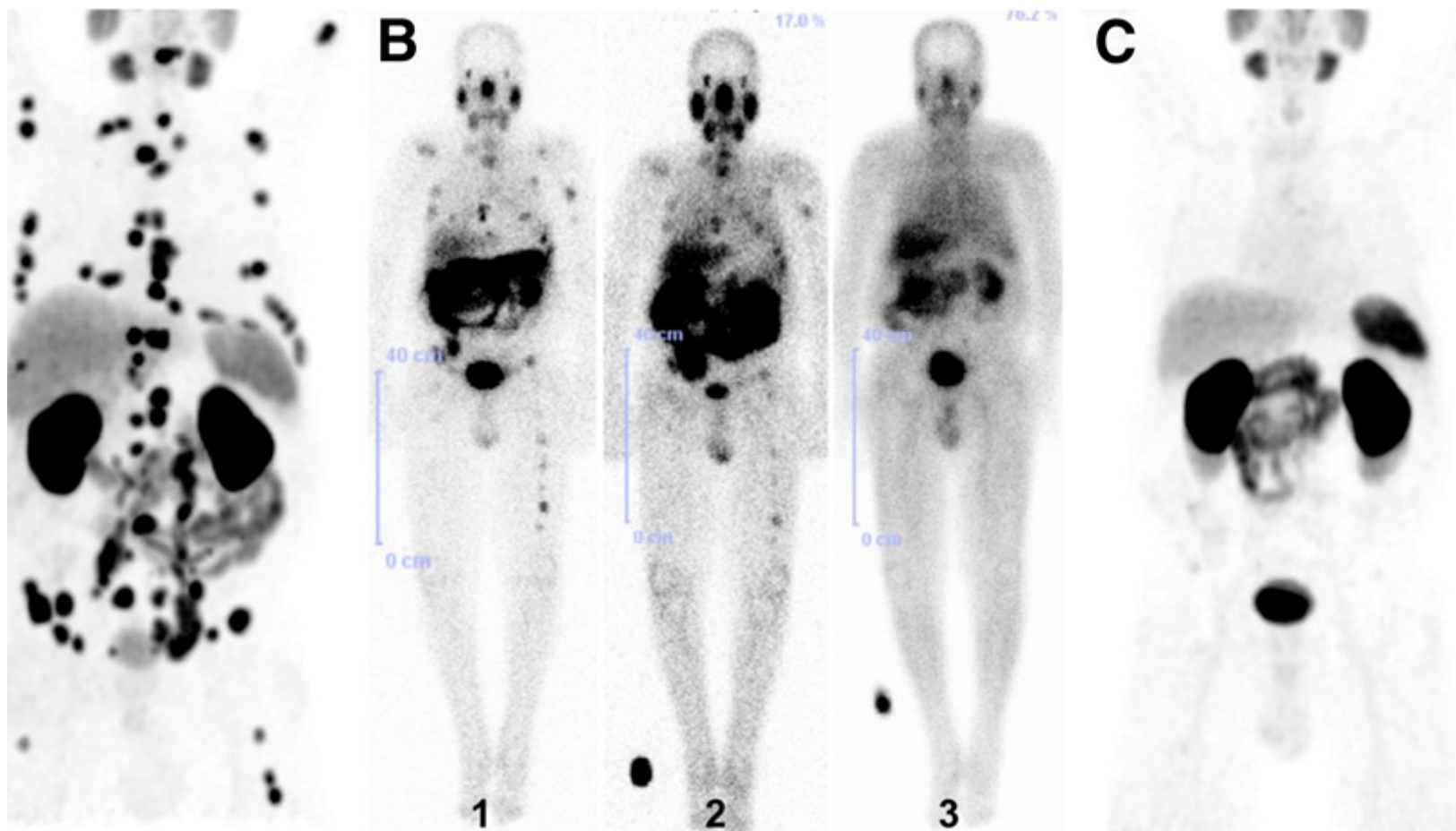
- ▶ Chaque patient reçoit 1,6L de de solution d'acides aminés (lysine Cl et 10% de L-arginine Cl) en IV, début de perfusion 30 minutes avant injection

■ **Résultats**

- ▶ 16 patients =1 cycle, 15=2 cycles, 17=3 cycles, 6=4 cycles, 2=5 cycles
- ▶ Chute de la concentration sérique du PSA chez 45 patients (80%)
- ▶ 25 patients suivis pendant au moins 6 mois après au moins 2 cycles
 - *TEP/TDM: PSMA-11 (68Ga) TEP/TDM: PR chez 14 patients, SD chez 2, PD chez 9.*
 - *Ce-TDM: PR chez 5 patients, SD chez 13, PD chez 7*
 - *PFS médiane 13,7 mois (OS médiane non atteinte après 28 mois de suivi)*

■ **Pas d'effets secondaires sévères ; 2 xérostomies modérées ; discrète anémie et lymphopénie.**

63



PSMA-11 (⁶⁸Ga) avant tt

PSMA-617 (¹⁷⁷Lu) durant les 3 cycles de tt

PSMA-11 (⁶⁸Ga) après tt

Conclusion

■ 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 des cancers de prostate en médecine nucléaire:

- ▶ Meilleure détection de la tumeur primitive et des petites métastases ganglionnaire qu'avec la fluorocholine
- ▶ Approche théranostique pour la radiothérapie métabolique par ligand du PSMA
- ▶ Mais nécessité d'un générateur de gallium et d'un marquage sur site, tant qu'un ligand marqué au ^{18}F (PSMA-1007) n'est pas largement disponible et ses performances validées.

■ Un rôle pour les analogues de la bombésine ?