

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2017

N° 153

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité Médecine Nucléaire

par

**Antoine DENIS**

Né le 1<sup>er</sup> Octobre 1987 à Le Blanc (36)

---

Présentée et soutenue publiquement le 09 Octobre 2017

---

**Etude de la place de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-HBED-PSMA dans le diagnostic  
de la récurrence biochimique occulte du cancer de la prostate : résultats  
préliminaires d'une étude prospective nantaise.**

---

Présidente du jury :

Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODERE

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Caroline ROUSSEAU

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Michel CHEREL

Monsieur le Professeur Jérôme RIGAUD

Monsieur le Docteur Stéphane SUPLOT

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.*

*Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.*

*Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.*

*Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.*

*Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »*

## TABLE DES MATIERES

<b>Remerciements</b> .....	2
<b>Serment d’Hippocrate</b> .....	7
<b>Table des Matières</b> .....	8
<b>Liste des Figures</b> .....	10
<b>Liste des Tableaux</b> .....	12
<b>I) Introduction</b> .....	13
<b>II) Etat actuel des connaissances</b> .....	17
1- Le Cancer la prostate (CaP).....	17
2- Facteurs pronostiques.....	22
3- Traitement initial du CaP.....	29
4- Suivi et diagnostic de la récurrence du CaP.....	33
5- Bilan d’extension de la récurrence du CaP.....	38
<b>III) La TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-HBED-PSMA</b> .....	49
1- Le PSMA.....	49
2- Historique de l’utilisation du PSMA en Médecine Nucléaire.....	51
3- Anticorps et ligands du PSMA.....	53
4- Le vecteur : HBED-CC-PSMA.....	57
5- Le radioélément : le <sup>68</sup> Ga.....	58

6- Le radiomarquage.....	59
7- Acquisition images et biodistribution du <sup>68</sup> Ga-HBED-CC-PSMA.....	61
8- Dosimétrie.....	63
9- Premières études sur le <sup>68</sup> Ga-PSMA dans la suspicion de récurrence.....	65
10- Critères d'interprétation proposés.....	67
<b>IV) L'étude clinique nantaise.....</b>	<b>69</b>
1- Schéma de l'étude.....	69
2- Sélection des patients.....	70
3- Objectifs et critères de jugement de l'étude.....	72
4- Patients et méthodes.....	73
5- Résultats.....	76
<b>V) Discussion.....</b>	<b>88</b>
<b>VI) Conclusion.....</b>	<b>97</b>
<b>VII) Perspectives.....</b>	<b>98</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>102</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>112</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>120</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate.....	13
<b>Figure 2.</b> Coupe transversale d'une biopsie de prostate de grade 1 de la classification histopathologique.....	17
<b>Figure 3.</b> Coupe transversale d'une biopsie de prostate de grade 2 de la classification histopathologique.....	17
<b>Figure 4.</b> Coupe transversale d'une biopsie de prostate de grade 3 de la classification histopathologique.....	18
<b>Figure 5.</b> Coupe transversale d'une biopsie de prostate de grade 4 de la classification histopathologique.....	18
<b>Figure 6.</b> Coupe transversale d'une biopsie de prostate de grade 5 de la classification histopathologique.....	19
<b>Figure 7.</b> Représentation schématique de la classification TNM.....	19
<b>Figure 8.</b> Nouveau système de grades histo-pronostiques.....	21
<b>Figure 9.</b> Indicateur simplifié du Nomogramme de Kattan.....	25
<b>Figure 10.</b> Nomogrammes de Briganti.....	26
<b>Figure 11.</b> Nomogramme préopératoire prédictif de la survie sans récurrence à 5 ans d'une prostatectomie radicale.....	27
<b>Figure 12.</b> Courbes de survie spécifique de la maladie et de survie globale en fonction des 3 groupes de risques métastatiques.....	28
<b>Figure 13.</b> Segmentation des axes ganglionnaires pelviens pour la planification des champs d'irradiation.....	31
<b>Figure 14.</b> Récidive pelvienne en IRM multiparamétrique.....	40
<b>Figure 15.</b> Scintigraphie osseuse d'une atteinte métastatique rachidienne d'un CaP.....	43

<b>Figure 16.</b> Récidive ganglionnaire iliaque externe gauche d'un CaP en TEP/TDM 18F-Choline.....	46
<b>Figure 17.</b> Récidive locale dans la loge de prostatectomie visualisée en TEP-TDM <sup>18</sup> F-Fluciclovine.....	48
<b>Figure 18.</b> Représentation schématique de la protéine transmembranaire PSMA.....	49
<b>Figure 19.</b> PSMA et Probabilité de survie sans récidive.....	50
<b>Figure 20.</b> Schéma des sites de liaison intra et extra cellulaires de la protéine de PSMA aux différents anticorps utilisés en médecine nucléaire.....	52
<b>Figure 21.</b> Les 3 familles de ligands du PSMA.....	55
<b>Figure 22.</b> Structures chimiques des ligands PSMA-11 et PSMA-617.....	56
<b>Figure 23.</b> Structure du vecteur HBED-CC-PSMA avec le chélateur et le site de liaison au PSMA.....	58
<b>Figure 24.</b> Ratios tumeur/bruit de fond, à 1h et 3h p.i.....	61
<b>Figure 25.</b> Biodistribution physiologique du <sup>68</sup> Ga-PSMA à 1h p.i.....	63
<b>Figure 26.</b> Taux de détection des lésions de récidive de CaP en fonction du taux de PSA....	67
<b>Figure 27.</b> Schéma général de l'étude.....	70
<b>Figure 28.</b> Lésions osseuses et ganglionnaires sur la TEP/TDM au <sup>68</sup> Ga-HBED-PSMA.....	79
<b>Figure 29.</b> Fixation osseuse douteuse sur la TEP/TDM au <sup>68</sup> Ga-HBED-PSMA.....	80
<b>Figure 30.</b> Analyse par lésions détectées en fonction du PSA.....	81
<b>Figure 31a.</b> Analyse par patient du nombre d'examens positifs en fonction du taux de PSA.	81
<b>Figure 31b.</b> Analyse par patient de l'efficacité de détection de la TEP/TDM au <sup>68</sup> Ga-PSMA-11 en fonction du PSA.....	82
<b>Figure 32.</b> Fixation d'un ganglion cœliaque sur la TEP/TDM au <sup>68</sup> Ga-HBED-PSMA.....	84
<b>Figure 33.</b> Fixation d'un ganglion stellaire sur la TEP/TDM au <sup>68</sup> Ga-HBED-PSMA.....	84

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Résumé des ligands dérivés de l'urée en fonction des différents radioéléments utilisés pour le radiomarquage.....	55
<b>Tableau 2.</b> Caractéristiques générales des patients inclus dans l'analyse.....	77
<b>Tableau 3.</b> Récapitulatif des modifications de prise en charge thérapeutique suite à la réalisation de la TEP/TDM au <sup>68</sup> Ga-HBED-CC-PSMA.....	85
<b>Tableau 4.</b> Détail des doses équivalentes à la peau sur les 2 mains reçues lors du marquage et de l'injection du radiopharmaceutique <sup>68</sup> Ga-HBED-CC-PSMA.....	86
<b>Tableau 5.</b> Résumé des caractéristiques essentielles des principales études analysant le taux de détection de la TEP/TDM au <sup>68</sup> Ga-PSMA-11.....	89

# Etude de la place de la TEP/TDM au $^{68}\text{Ga}$ -HBED-PSMA dans le diagnostic de la récurrence biochimique occulte du cancer de la prostate : résultats préliminaires d'une étude prospective nantaise.

## I- INTRODUCTION

Le cancer de la prostate (CaP) est le plus fréquent des cancers en France : il représente 16 % des cas incidents de l'ensemble des cancers et 28 % des cas de cancers chez l'homme. Le nombre de nouveaux cas observés en 2011 s'élevait à 53 917. Le CaP se situe au cinquième rang des décès par cancer, tous sexes confondus. Il représente 7,5 % de l'ensemble des décès par cancer et se situe au troisième rang de décès par cancer chez l'homme <sup>(1)</sup>. Bien que sa mortalité soit globalement stable (Figure 1), sa prise en charge optimale est un véritable enjeu de santé publique, y compris en termes de coûts, car la survie des malades est en général importante.

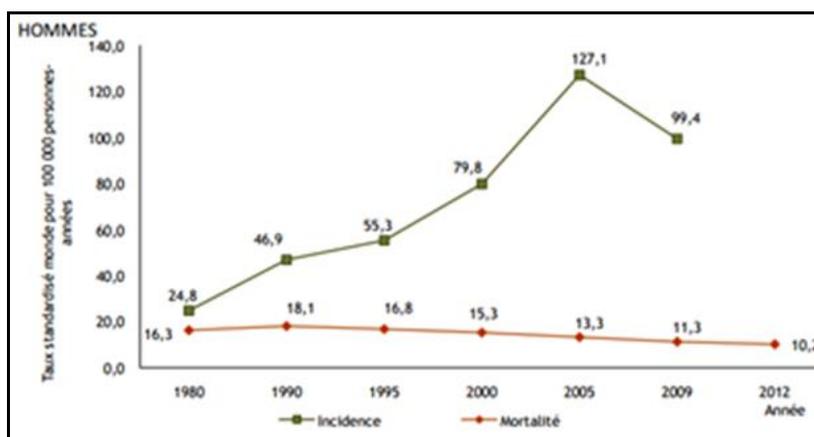


Figure 1. Evolution de l'incidence et de la mortalité (taux standardisé monde estimé) du cancer de la prostate de 1980 à 2012 (INCa 2013).

La rechute biochimique, définie par un taux de PSA (Prostate Specific Antigen)  $> 0,2$  ng/ml après prostatectomie ou PSA  $>$  nadir + 2 ng/ml après radiothérapie (RT) externe, survient chez 20 à 50% des patients en fonction du traitement initial <sup>(2, 3)</sup>. Actuellement, la prise en charge d'une rechute biochimique après traitement curatif repose sur l'imagerie conventionnelle (scintigraphie osseuse, scanner abdominopelvien, imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne) qui sont souvent pris en défaut pour détecter de façon précoce une récurrence au niveau local, ganglionnaire ou osseux, surtout pour des valeurs de PSA peu élevées. Selon les recommandations françaises d'urologie <sup>(4)</sup>, un bilan complet par tomodensitométrie (TDM) et scintigraphie osseuse (SO) est indiqué en cas de symptômes ou de valeurs de PSA élevées (PSA  $>$  10 ng/ml).

En effet, la SO a montré, pour la détection des métastases osseuses, des performances limitées en cas de faible valeur du PSA avec seulement 4% d'examens positifs pour un PSA  $<$  10 ng/ml. Ces dernières années, grâce aux caméras hybrides de médecine nucléaire, il est devenu possible d'associer dans le même temps d'examen de la SO, une tomoscintigraphie couplée à un scanner et centrée sur le squelette axial. Les données de la littérature montrent que cela permet d'augmenter significativement la sensibilité et la spécificité de l'examen mais les données disponibles ne sont pas stratifiées sur le taux du PSA et il est donc difficile de juger pour les petites valeurs de PSA <sup>(5)</sup>. De plus, la SO ne permet pas de rechercher des récurrences au niveau local ou ganglionnaire, beaucoup plus fréquentes à ce stade de la maladie, et qui peuvent faire envisager un traitement de sauvetage ciblé, constituant un enjeu thérapeutique primordial chez les patients ayant une espérance de vie encore longue.

L'IRM pelvienne est d'importance croissante, avec des séquences particulièrement innovantes telles que l'IRM pondérée en diffusion (DWI) et la cartographie ADC qui permettent une évaluation fonctionnelle de la maladie <sup>(5)</sup>.

Depuis 2001, de nombreuses études ont montré la place de la Tomographie à Emission de Positons (TEP) 18F-Fluorocholine (FCH) dans la récurrence biochimique occulte, avec des performances intéressantes, permettant, dans un nombre de cas non négligeable, une nouvelle stadification de la maladie. D'ailleurs, les recommandations françaises d'urologie <sup>(4)</sup> proposent la TEP FCH lors de la rechute biochimique avec PSA > 1 ng/ml (taux de détection de 90 % si PSA > 2 ng/ml) <sup>(6)</sup>. Néanmoins, la TEP FCH a une sensibilité limitée en cas de récurrence biochimique avec un faible niveau de PSA, c'est d'ailleurs pour cela que cet examen n'est recommandé qu'à partir d'un PSA > 1 ng/ml.

L'ensemble de ces techniques d'imagerie restent moins sensibles que le PSA pour mettre en évidence les lésions des adénocarcinomes de prostate. De nouveaux traceurs TEP tentent de relever ce défi car la prise en charge de la récurrence du cancer de la prostate est à ce jour encore bien souvent faite sur le mode « probabiliste » (hormonothérapie, radiothérapie empirique), en se basant sur les taux de PSA circulant mais sans lésion cible bien identifiée, et ce d'autant plus que le taux de PSA est bas. Si dès l'apparition d'un taux de PSA significativement élevé, évocateur d'une rechute biochimique, un ou des sites de rechute pouvaient être identifiés, alors la prise en charge pourrait être considérablement modifiée. Par exemple, en cas de récurrence locale, la radiothérapie de sauvetage (SRT) est considérée comme la plus efficace si les valeurs de PSA sont inférieures à 0,5 ng/ml. Chez les patients qui présentent peu de métastases (oligométastases) osseuses ou ganglionnaires, un traitement local (chirurgie, radiothérapie, cryothérapie) dirigé sur chacune de ces métastases pourrait permettre de contrôler plus durablement l'évolution métastatique. L'irradiation stéréotaxique focalisée sur ces sites métastatiques représente un outil thérapeutique particulièrement adapté à cette situation clinique. L'objectif de ces interventions est de retarder l'introduction de l'hormonothérapie, voire de contrôler à long terme l'évolution du cancer de la prostate métastatique.

Récemment, l'imagerie TEP utilisant des ligands de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) a attiré l'attention en tant que nouvelle imagerie très prometteuse chez les patients atteints de cancer de la prostate. Actuellement, les ligands du PSMA constituent sans doute les traceurs les plus prometteurs en imagerie TEP depuis l'introduction du FDG. Les plus couramment utilisés actuellement pour le diagnostic sont radio-marqués au Gallium 68 : Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)-68Ga-(HBED-CC), encore appelé 68Ga-PSMA-11 ou HBED ; le PSMA-617 et PSMA I&T permettant, eux, une approche théranostique avec une tolérance médullaire beaucoup plus grande qu'avec les anticorps. Plus récemment des inhibiteurs radiomarqués au Fluor 18 tels que 18F-DCFPyL ou le 18F-PSMA-1007 ont été développés. Plusieurs études ont montré des résultats très probants dans la récurrence biochimique précoce avec un taux de PSA très faible <sup>(7, 8, 9)</sup>. Cette nouvelle technique n'est pas encore entrée dans les recommandations pour les patients atteints de CaP. Pour une évaluation définitive du rôle de la TEP au PSMA, des essais prospectifs avec de grandes cohortes de patients sont nécessaires pour confirmer les données prometteuses, principalement acquises rétrospectivement.

Le travail présenté ce jour correspond aux résultats préliminaires d'une étude multicentrique de 130 patients (TEP PSMA REBIOLOC) ayant bénéficié d'un traitement radical pour un adénocarcinome prostatique et présentant une récurrence biologique occulte (bilan conventionnel normal ou douteux) avec un PSA entre 0,05 et 1,6 ng/ml. Le but de cette étude prospective est de confirmer les bonnes performances diagnostiques de la TEP/TDM au 68Ga-PSMA-11 chez les patients porteurs de tumeurs prostatiques en récurrence occulte. De plus, seront comparées les performances de la TEP/TDM au 68Ga-PSMA-11, à la scintigraphie osseuse conventionnelle optimisée par la réalisation d'une double TEMP (Tomographie par Emission MonoPhotonique)/TDM associée à l'imagerie morphologique (IRM abdomino-pelvienne ou une TDM abdomino-pelvienne si contre-indication à l'IRM)

ainsi que l'impact et la pertinence de ce nouvel examen sur la prise en charge des patients, sa bonne tolérance et quelques données de radioprotection sur cet examen prometteur.

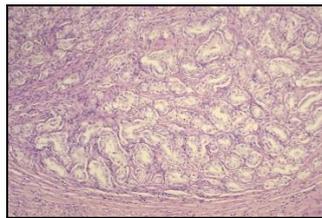
## **II- ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES**

### 1) Le Cancer de la Prostate (CaP)

#### *1. Formes histopathologiques*

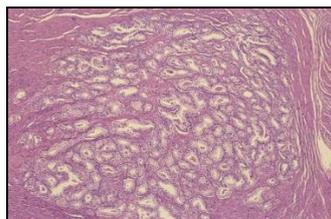
La classification histopathologique du CaP repose sur 5 grades de différenciation architecturale glandulaire prostatique :

- Grade 1 (Figure 2) : les acini glandulaires forment une masse compacte, bien différenciée, se rapprochant fortement du tissu normal. Il est très rare et représente moins de 4% des cas.



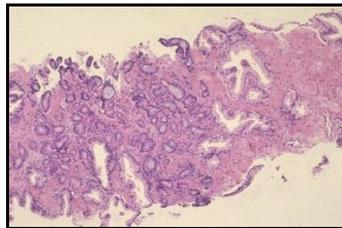
**Figure 2. Coupe transversale d'une biopsie de prostate de grade 1 de la classification histopathologique** (*campus.cerimes.fr*).

- Grade 2 (Figure 3) : les acini forment des masses aux contours moins bien définis, avec possible infiltration du stroma inter-glandulaire. Cela reste un grade bien différencié et, bien que plus fréquemment retrouvé que le grade 1, représente une minorité des résultats anatomopathologiques.



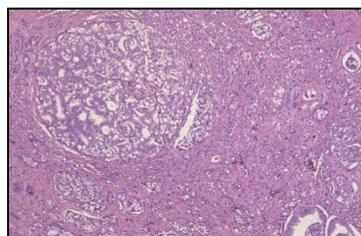
**Figure 3. Coupe transversale d'une biopsie de prostate de grade 2 de la classification histopathologique.**

- Grade 3 (Figure 4) : la glande devient irrégulière, plus espacée, avec une infiltration marginale et une extension stromale plus marquée. Il existe une perte de la différenciation. Cette forme architecturale est la plus fréquemment retrouvée et peut être « pure », c'est-à-dire que les prélèvements peuvent ne contenir que du tissu prostatique de grade 3 (réalisant ainsi un Score de Gleason 6). Il est également fréquemment associé avec le grade 4.



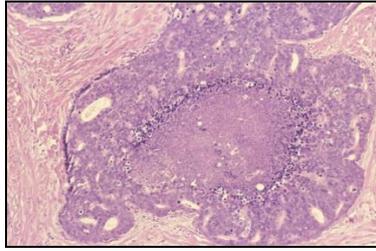
**Figure 4. Coupe transversale d'une biopsie de prostate de grade 3 de la classification histopathologique.**

- Grade 4 (Figure 5) : les masses deviennent plus infiltrantes, avec des cordons de cellules épithéliales malignes, donnant un aspect très irrégulier au tissu prostatique. Ce grade est le plus souvent associé au grade 3, pour donner le score de Gleason le plus fréquemment retrouvé.



**Figure 5. Coupe transversale d'une biopsie de prostate de grade 4 de la classification histopathologique.**

- Grade 5 (Figure 6) : c'est le grade le plus indifférencié. Il se compose de larges plages de cellules indifférenciées infiltrantes, pouvant contenir de la nécrose centrale ou des lésions carcinomateuses solides. Il est le plus souvent retrouvé avec du grade 3, mais peut aussi être associé à du grade 4 ou 5, étant alors un facteur d'extension extra-prostatique du carcinome.

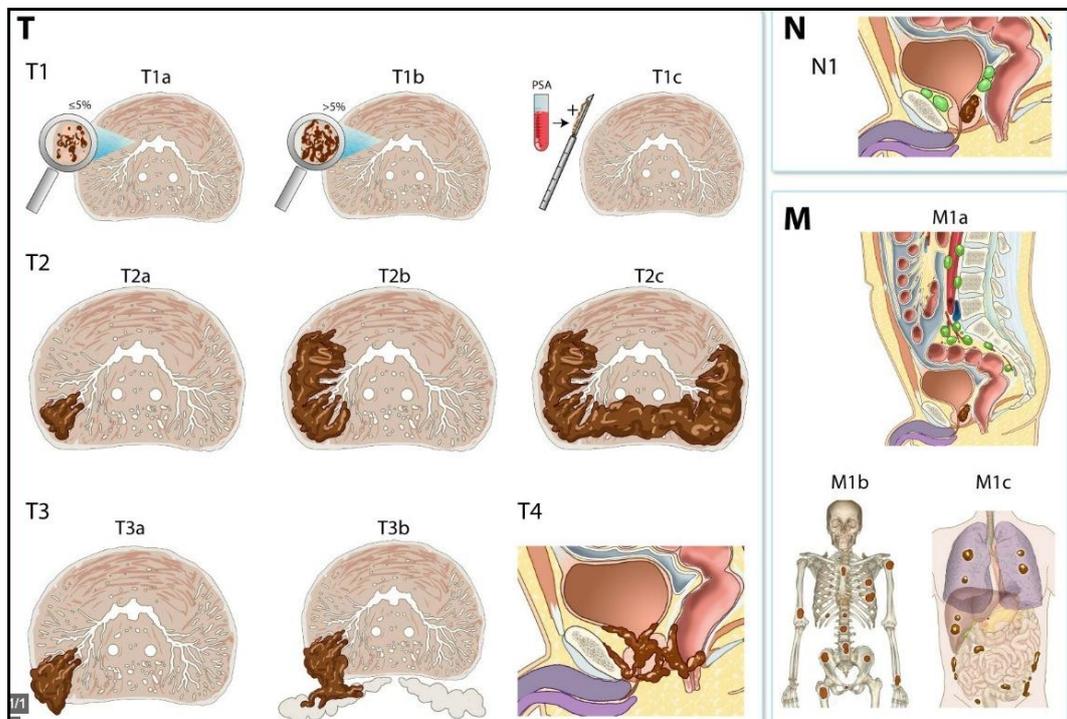


**Figure 6. Coupe transversale d'une biopsie de prostate de grade 5 de la classification histopathologique.**

## 2. Classification anatomo-pathologiques

### a. Stade TNM du CaP

La classification TNM du CaP de 2010 (Figure 7 et Annexe 1) est une classification internationale dont la première version date de 1953. Son but est d'évaluer les caractéristiques du CaP selon des critères de propagations anatomiques locales, régionales et métastatiques à distance. Elle collige les résultats de centaines de services cliniques mondiaux afin de l'améliorer en permanence et notamment de la rendre la plus adaptée possible aux nouveaux traitements et aux pronostics des patients.



**Figure 7. Représentation schématique de la classification TNM.**  
([imaios.com/fr/e-Cases/Chaines/Radiologie/Classifications/Cancer-de-la-prostate](http://imaios.com/fr/e-Cases/Chaines/Radiologie/Classifications/Cancer-de-la-prostate)).

### *b. Score de Gleason*

La classification histopathologique en 5 grades est à la base du calcul du score de Gleason, modèle histopronostique du CaP, qui a été décrit pour la première fois en 1966. Il repose sur trois règles histologiques :

- plusieurs populations tumorales peuvent coexister au sein d'une même prostate,
- elles peuvent être de grades différents les unes des autres,
- plus l'architecture glandulaire est détruite (perte de la différenciation architecturale),

plus le pronostic est mauvais. Ce score varie donc de 3 à 10 (le score 2 n'étant plus utilisé).

Bien qu'il soit valable pour tout tissu tumoral prostatique, il est constitué différemment en fonction du mode de recueil tissulaire :

- pour les biopsies de prostate ne représentant qu'une partie de la glande prostatique, le score de Gleason est constitué, sur chaque biopsie présentant de la tumeur, par la somme du grade le plus représenté et du grade le plus péjoratif. Quand le grade 4/5 est prédominant, les grades 2/3 sur moins de 5 % de la biopsie doivent être ignorés.

- lors d'une prostatectomie totale, le score de Gleason est calculé comme la somme des grades des deux foyers les plus représentés. S'il existe une population de grade 2/3 représentant moins de 5 % de la tumeur, son grade n'est pas inclus au score de Gleason. S'il existe au sein de la tumeur, un troisième foyer tumoral de grade 4 ou 5 différent des deux premiers, son grade de Gleason doit être indiqué ainsi que le pourcentage de tumeur qu'il représente (même s'il représente moins de 5 % de la tumeur) en plus du score de Gleason des deux foyers principaux ;

- pour les copeaux de résection prostatique, il est obtenu de la même façon que les biopsies de prostate. La présence des grades 4 ou 5 entraîne la classification de la tumeur en stade T1b même si la tumeur représente moins de 5 % des copeaux.

Ainsi lorsque 2 grades différents sont présents, le score de Gleason est l'addition de ces 2 grades et le 1<sup>er</sup> de ces chiffres est le grade le plus représenté. Par exemple, pour un score de Gleason = 7, un résultat 4 + 3 sera de moins bon pronostic qu'un 3 + 4, car contenant une part plus importante de tissu dédifférencié. Seulement ce score de Gleason « historique » ne rendait pas bien compte de la différence de pronostic, notamment pour les lésions Gleason  $\geq 7$  car comme vu précédemment, un carcinome prostatique Gleason 3 + 4 a un pronostic bien moins péjoratif qu'un Gleason 4 + 3. De plus, un Gleason 8 et un Gleason 10 n'ont pas la même atteinte initiale ni la même espérance de vie.

Pour ces différentes raisons, un nouveau système de Grading a été mis en place en 2014, par l'ISUP <sup>(10)</sup> (Figure 8). Ce système comporte 5 grades (ou patterns, de 1 à 5) en fonction du score de Gleason détaillé. Il permet notamment de mieux séparer les grades 7 (4 +3) et (3 + 4) en fonction de leurs pronostics respectifs. Bien qu'encore peu utilisé dans la routine clinique et pour éviter toute confusion avec le Score de Gleason « historique », il est recommandé <sup>(11)</sup> de noter les 2 résultats : par exemple, « Gleason 7 (4 + 3), Grade group 3 ».

Grade Group 1 (Gleason score $\leq 6$ ) – Only individual discrete well-formed glands
Grade Group 2 (Gleason score 3 + 4 = 7) – Predominantly well-formed glands with lesser component of poorly- formed/fused/cribriform glands
Grade Group 3 (Gleason score 4 + 3 = 7) – Predominantly poorly-formed/fused/cribriform glands with lesser component of well-formed glands†
Grade Group 4 (Gleason score 4 + 4 = 8; 3 + 5 = 8; 5 + 3 = 8) Only poorly-formed/fused/cribriform glands <i>or</i> Predominantly well-formed glands and lesser component lacking glands†† <i>or</i> Predominantly lacking glands and lesser component of well-formed glands††
Grade Group 5 (Gleason scores 9-10) – Lacks gland formation (or with necrosis) with or w/o poorly formed/fused/cribriform glands†

**Figure 8. Nouveau système de grades histo-pronostiques** (Epstein et al, 2016).

## 2) Facteurs pronostiques

### 1. *Principaux facteurs*

En plus du score histo-pronostique de Gleason, une étude de Rigaud et al <sup>(12)</sup>, menée sur plus de 10 ans et auprès de 170 patients, a permis de montrer la présence de nombreux autres facteurs pronostiques sur la survie globale des patients traités par hormonothérapie, notamment :

- cliniques : âge du patient (> 70 ans),  
score ECOG >1 (Eastern Cooperative Oncology Group),  
révélation du cancer par une altération de l'état général,  
présence de douleurs osseuses,  
présence de métastases osseuses en particulier au niveau du squelette appendiculaire,
- paraclinique : dilatation des cavités rénales,
- histopronostique : score de Gleason > 5,
- biologiques : taux de PSA > 100 ng/ml,  
taux d'hémoglobine < 13,5 g/dl,  
créatininémie > 105 µmol/l,  
testostéronémie basse,  
taux de phosphatases alcalines élevé,  
mauvaise réponse au traitement, appréciée par un taux de PSA supérieur à 4 ng/ml à 3, 6 et 12 mois.

La connaissance de ces facteurs permet, en plus de définir les différents effets attendus du traitement, d'optimiser l'intensité du traitement et de stratifier les patients dans les différents essais cliniques.

## *2. Classification de D'Amico*

En 1998, d'Amico comparait les stratégies thérapeutiques des cancers de la prostate localement avancés <sup>(13)</sup>. Pour cela, il a réparti ses patients en 3 groupes de risque différents (faible risque, risque moyen et risque élevé) de rechute du taux de PSA.

- Risque évolutif faible : T1-T2a **et** PSA < 10 ng/ml **et** Gleason < = 6
- Risque évolutif intermédiaire : T2b **ou** 10 < PSA < 20 **ou** Gleason = 7
- Risque évolutif fort : T2c-T3 **ou** PSA > 20 **ou** Gleason > 7.

Ces 3 groupes sont toujours utilisés pour stratifier le risque évolutif des patients avant tout traitement, mais également pour établir la stratégie d'imagerie lors du bilan d'extension. Depuis, des études ont également validé cette classification en situation de post prostatectomie <sup>(14)</sup> et post radiothérapie <sup>(15)</sup>.

## *3. Nomogrammes*

Les nomogrammes sont des modèles statistiques prédictifs établis à partir de plusieurs paramètres afin de prédire statistiquement les pronostics d'état, de propagation et d'évolution du CaP <sup>(16)</sup>. Ils ont été élaborés sur de grandes séries de cas, à partir de corrélations entre résultats des examens avant et après traitements, afin de fournir une valeur prédictive aux résultats des examens antérieurs pour les différents traitements possibles. Ainsi la prise en charge thérapeutique choisie devra rester proportionnée au degré d'évolution de la maladie, que le nomogramme va donc tenter d'affiner le plus possible : les patients à risques très faibles pourront faire l'objet d'une surveillance active ; des tumeurs à risque faible / intermédiaire conduiront à des traitements localisés (chirurgie, traitement de fond, radiothérapie...), et celles à risque intermédiaire / élevé pourront nécessiter des traitements plus agressifs ou des protocoles en cours d'étude.

La fiabilité des prévisions du nomogramme repose sur le bon choix des paramètres décisionnels. Il est important de préciser qu'in fine, ces nomogrammes n'ont qu'une valeur indicative.

Les nomogrammes recommandés <sup>(4)</sup> sont les « tables de Partin », le « nomogramme de Roach » et le nomogramme de Briganti <sup>(17)</sup>. Le nomogramme de Kattan (ou « Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Nomogram ») est également utilisé dans la pratique quotidienne pour prédire la survie sans progression.

#### a. Nomogrammes pré-thérapeutiques

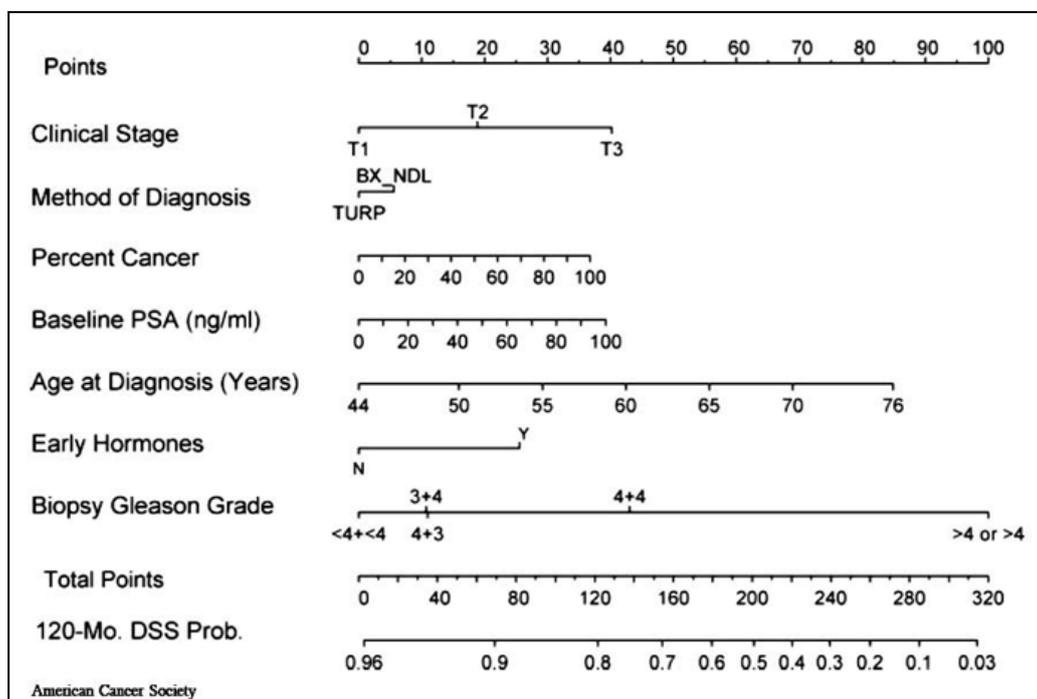
##### Les Tables de Partin <sup>(18)</sup> (Annexe 2)

Elles se basent sur le taux de PSA à la découverte du CaP, le score de Gleason et le stade TNM de la tumeur. Elles permettent de prédire le pourcentage de malades ayant une maladie limitée à la prostate, avec invasion extra-prostatique ou avec atteinte ganglionnaire satellite, permettant ainsi de mieux sélectionner le traitement optimal pour chaque patient. Pour chaque patient, la table retenue est celle correspondant à son stade d'avancement tumoral (grade T du stade TNM). L'élément de ligne est celui correspondant à son niveau de PSA et l'élément de colonne à son score de Gleason. A l'intersection de la ligne et de la colonne ainsi définies, figure la probabilité du degré d'extension de la tumeur. La table en question fournit également, pour un intervalle de confiance donné et pour une population présentant les mêmes paramètres, le pourcentage présentant un risque d'extension donné. La révision récente de ce nomogramme <sup>(19)</sup> est basée sur des séries de patients ayant eu une lymphadénectomie plus large qu'initialement décrit. Elle met en évidence que la probabilité d'avoir une maladie avancée est plus importante chez les patients Gleason 9 et 10 que chez les patients Gleason 8 ; mais également que les patients avec une tumeur Gleason 4 + 3 et ceux avec une tumeur Gleason 8 ont des risques similaires de présenter des stades cliniques

identiques, et enfin que l'impact pronostique d'un taux de PSA > 10 ng/ml pour prédire une maladie de stade T3 ou N1 est très fort.

### Le Nomogramme de Kattan

Il se base aussi sur le PSA, le score de Gleason et le stade TNM, mais comprend également d'autres variables tels que l'âge, l'état général du patient, les traitements reçus, le pourcentage de biopsies positives, le degré d'envahissement de la capsule prostatique, l'atteinte des vésicules séminales et l'atteinte ganglionnaire (Figure 9).

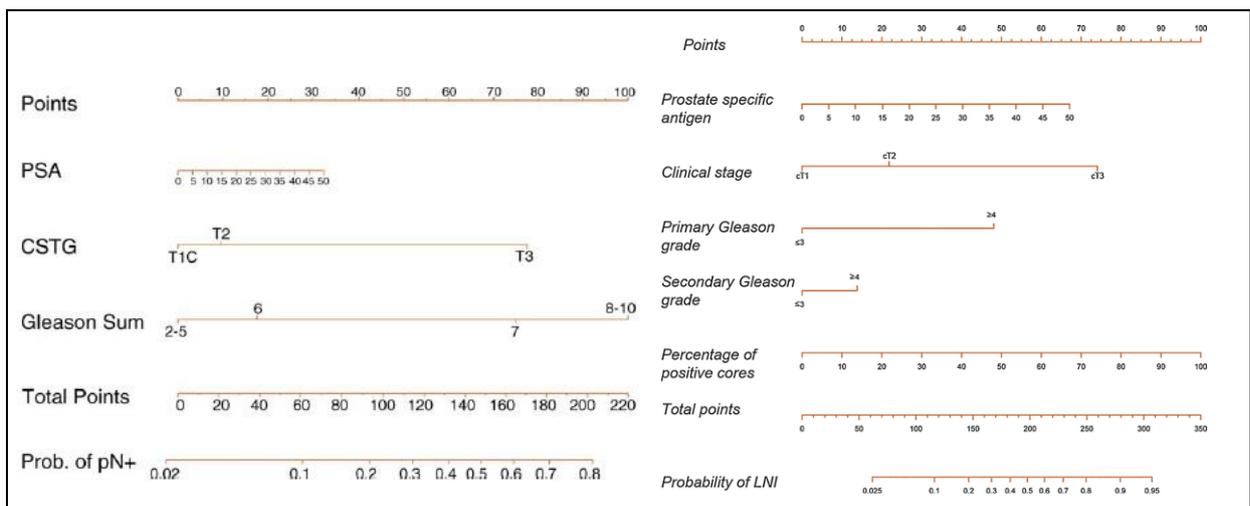


**Figure 9. Indicateur simplifié du Nomogramme de Kattan** (Kattan et al, 2008).

La méthode de calcul est plus complexe que pour les tables de Partin, avec un coefficient attribué à chaque item, via l'indicateur ci-dessus, qui s'associe aux autres coefficients selon des formules complexes afin d'aboutir à un score global. En situation pré-thérapeutique, ce score permet de déterminer la probabilité de survie sans progression à 5 ans et 10 ans mais aussi la probabilité de ne pas décéder du CaP à 10 ans et à 15 ans de la chirurgie prostatique (16, 20).

## Le Nomogramme de Briganti (Figure 10)

Destiné à prédire l'invasion lymphatique chez les patients avant la prise en charge chirurgicale, et notamment avant le curage ganglionnaire pelvien élargi, ce nomogramme se base sur le taux de PSA pré chirurgical, le stade clinique (TNM) et le score de Gleason total <sup>(21)</sup> pour prédire l'invasion ganglionnaire, et ce avec une précision de 76% sur les 602 patients inclus dans l'étude. Une révision de ce modèle <sup>(22)</sup>, survenue en 2011, ajoutait comme facteur prédictif essentiel le nombre de biopsies positives lors du calcul prédictif d'invasion ganglionnaire. Ce nouveau nomogramme, évalué initialement sur presque 600 patients, permettait d'obtenir une efficacité prédictive de 87.6% ; l'auteur recommande en outre que le curage ganglionnaire puisse être évité si la probabilité prédite d'invasion ganglionnaire est < 5%.

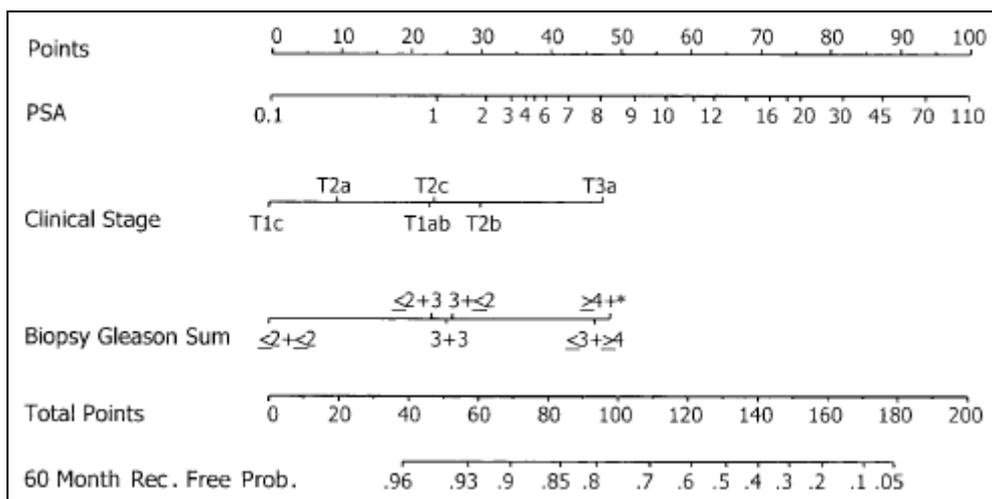


**Figure 10. Nomogrammes de Briganti :** à gauche la version originale (*Briganti et al, 2006*) et à droite la version révisée avec le pourcentage de biopsies positives (*Briganti et al, 2011*).

### b. Nomogrammes prédictifs de récidence

### Nomogramme de Kattan et Scardino (Figure 11)

Ce nomogramme, établi en 1998 <sup>(23)</sup> par une étude mono centrique sur près de 1000 patients, prédisait la probabilité préopératoire qu'avait le patient de ne pas présenter de récurrence dans les 5 années qui suivaient la prise en charge initiale. Ce modèle, basé sur le PSA, l'état général initial, le score de Gleason et le grade tumoral, a permis de prédire avec précision la probabilité d'échec du traitement à 5 ans. Seulement ce nomogramme n'avait qu'une validité mono centrique, il a donc été validé par une seconde étude <sup>(24)</sup> sur une plus large série internationale (USA, Europe et Océanie). Les résultats furent confirmés et utilisés par la suite pour les patients répondant aux critères d'inclusion.

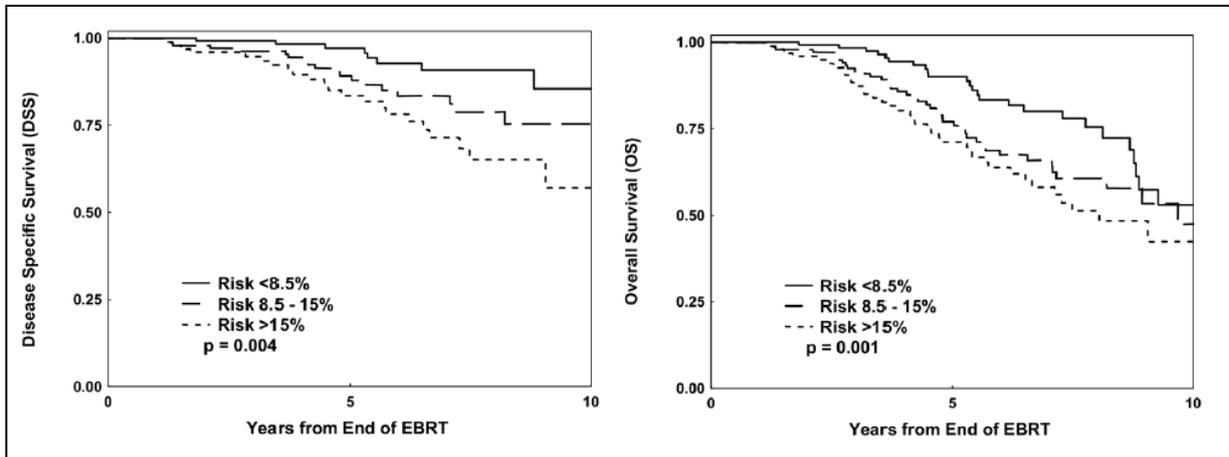


**Figure 11. Nomogramme pré-opératoire basé sur 983 patients, prédisant la survie sans récurrence à 5 ans d'une prostatectomie radicale (Graefen et al, 2002).**

### Modèles prédictifs de Roach (Figure 12)

Roach et al <sup>(25)</sup> a réparti en 4 groupes distincts de survie sans maladie les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie externe exclusive, et ce en fonction du score de Gleason, du stade clinique TNM et du statut ganglionnaire. Il a par la suite créé un modèle qui montrait que le risque d'atteinte métastatique était un bon facteur prédictif de sa survie spécifique de la maladie ainsi que de sa survie globale, notamment après radiothérapie externe : ainsi, après

radiothérapie, une probabilité prédite de métastase > 15% résulte en une plus grande mortalité globale et spécifique de la maladie, et ce quel que soit le stade clinique ou le taux de PSA pré thérapeutique <sup>(26)</sup>.



**Figure 12. Courbes de survie spécifique de la maladie et de survie globale en fonction des 3 groupes de risques métastatiques (Roach M III et al, 2006).**

### c. Comparaison des nomogrammes

Récemment, Cimino et al <sup>(27)</sup> a comparé les nomogrammes de Partin, Briganti et du MSKCC dans la prédiction de l'atteinte ganglionnaire, qui apparaît comme un facteur pronostique primordial <sup>(28, 29)</sup>. Cette méta-analyse portait sur 20 articles (n = 86 338 patients) et retrouvait des capacités prédictives d'invasion ganglionnaire similaires entre ces 3 méthodes (aire sous la courbe = 0.78, 0.79 et 0.78 respectivement). Il en ressortait également que ces 3 nomogrammes tendent à surestimer la probabilité d'invasion ganglionnaire, cela semblait notamment lié au fait que les centres experts qui les utilisent ont une tendance à réaliser des curages ganglionnaires plus étendus <sup>(29)</sup>. Enfin, le nomogramme de Briganti était le seul prédisant le risque d'atteinte ganglionnaire chez des patients avec un curage pelvien étendu.

### 3) Traitement initial du CaP

La stratégie thérapeutique, recommandée dans le guide de la Haute Autorité de Santé publié en Janvier 2012 (Annexe 3) et dans les recommandations 2016-2018 du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie <sup>(4)</sup>, est définie pour chaque patient en fonction notamment des caractéristiques du patient (état général, âge, présence de troubles mictionnels), du cancer (grade TNM, classification de D'Amico si la tumeur est localisée), du parenchyme prostatique (volume) et enfin des souhaits du patient.

#### *1. Cancer Non Métastatique*

##### a. Abstention - Surveillance

Elle est recommandée notamment pour certains patients âgés ou ayant des comorbidités, et porteurs d'une tumeur localisée encore asymptomatique. Cette attitude consiste à différer l'initiation d'un traitement médicamenteux en raison des comorbidités importantes présentées par le patient ou bien si son espérance de vie est inférieure à 10 ans.

##### b. Surveillance active (SA)

Il s'agit de différer le début du traitement curatif chez les patients à très bas risque définis par <sup>(4)</sup> : PSA < 10, Gleason 6, 1 à 2 biopsies positives envahissant < 50% des carottes. Cette attitude est donc justifiée en cas de tumeurs localisée à faible risque évolutif (selon D'Amico) et ayant une espérance de vie > 10 ans. Confirmée dans des essais tels que l'essai PIVOT <sup>(30)</sup> et l'étude ProtecT <sup>(31)</sup>, il n'a pas été démontré de différence significative sur la mortalité spécifique ou globale entre SA, prostatectomie totale et radiothérapie externe. La SA consiste en un dosage des PSA tous les 3-6 mois, un toucher rectal (TR) tous les 6-12 mois et un nouveau contrôle histologique 3 à 24 mois après les premières séries de biopsies. Le critère marquant la fin de la SA et le passage à un traitement local n'est pas défini mais un score de Gleason  $\geq 7$  est validé dans de nombreuses études <sup>(4)</sup>. Un temps de doublement du PSA

(PSADT) < 3 ans, une progression clinique ou biopsique semblent également être des éléments pertinents pour définir la mise en route d'un traitement.

#### c. Prostatectomie Totale (PT)

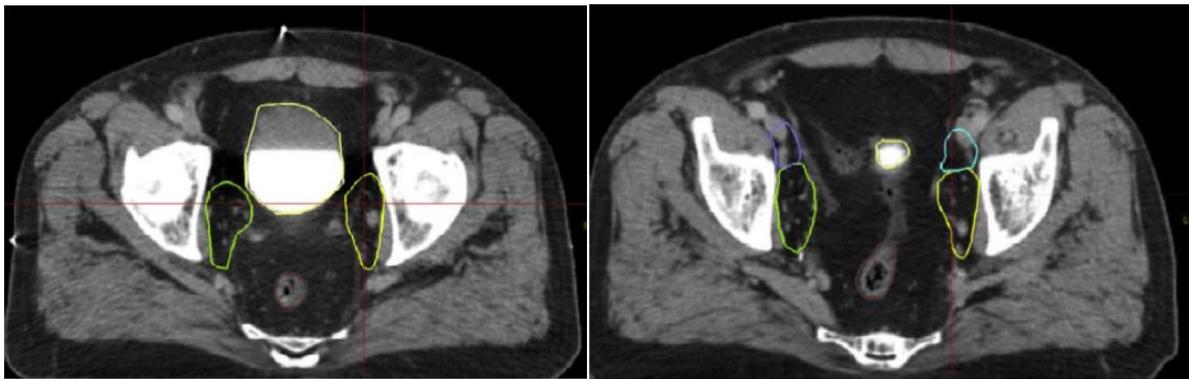
Recommandée pour obtenir le contrôle local d'un CaP localisé, elle est une option dans les tumeurs de faible risque, indiquée dans les tumeurs de risque intermédiaire et peut être proposée dans les tumeurs de haut risque, en association avec un traitement multimodal <sup>(4)</sup>. Elle est le seul traitement à avoir montré une amélioration de la survie globale et de la survie spécifique contre traitement conservateur dans le traitement du CaP localisé <sup>(32)</sup>, avec un meilleur contrôle carcinologique à long terme (suivi > 20 ans). Elle permet également une diminution de la mortalité spécifique de 44% à 20 ans. Le curage ganglionnaire associé est recommandé en cas de tumeur à risque intermédiaire (avec un risque d'envahissement ganglionnaire calculé par les nomogrammes > 5%) ou à haut risque.

#### d. Radiothérapie externe (RT)

En complément de la PT : La RT a déjà montré son efficacité en complément de la PT <sup>(33, 34, 35)</sup>, notamment pour les tumeurs pT3 ou pTxR1 avec une amélioration sur la survie sans progression biologique d'environ 20%. Il semble également exister une amélioration de la survie sans métastase et de la survie globale dans l'étude du SouthWest Oncology Group (SWOG) 8794 (46% vs 38% et 47% vs 37% respectivement). Cependant le délai de début de l'irradiation n'est pas encore validé : le protocole GETUG 17/0702, toujours en cours, a pour objectif de comparer la RT adjuvante immédiate versus la RT différée, chez les patients avec un CaP pT3 R1 pN0 ou pNx, de risque intermédiaire.

En traitement curatif exclusif : la technique validée reste l'irradiation conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI), permettant une diminution de la toxicité à long terme. Cependant, dans cette indication de RT exclusive, une irradiation 3D peut également être proposée. La dose recommandée est de 76 Gy et les modalités de réalisation sont notamment

détaillées dans le guide RECORAD <sup>(36)</sup> (Figure 13). En cas de patients à haut risque de D'Amico, une irradiation ganglionnaire est préconisée (RCMI). S'il existe des facteurs de mauvais pronostic ou si la tumeur est à haut risque (grade 4 prédominant ou > 50% des biopsies positives), il est recommandé <sup>(4)</sup> d'associer temporairement (de 6 mois à 36 mois) une hormonothérapie (HT).



**Figure 13. Coupes axiales montrant la segmentation des différents axes ganglionnaires : obturateurs gauche (jaune), iliaques externes gauches (bleu turquoise), obturateurs droits (vert), iliaques externes droits (violet). (RECORAD, 2016).**

#### e. Hormonothérapie

Le traitement de référence, par suppression androgénique, utilise des agonistes ou des antagonistes de la LH-RH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone). Son objectif est de baisser la testostéronémie sous le seuil de 50 ng/dl <sup>(4)</sup>. Le blocage androgénique complet n'est pas systématique et n'est notamment pas recommandé systématiquement en cas de CaP métastatique, à cause notamment d'une altération de la qualité de vie non négligeable <sup>(37)</sup>.

Lors de son association à la RT, l'hormonothérapie est souvent initiée avant la RT. En outre, il ne faut pas méconnaître la survenue d'un éventuel effet « flare up », qui consiste en une hypertestostéronémie transitoire, pouvant nécessiter l'ajout d'un anti-androgène à la phase initiale du traitement. L'HT seule ne doit être préconisée qu'en dernière intention, chez les patients ayant une indication à la RT mais non éligibles en raison de nombreuses comorbidités

sévères <sup>(4)</sup>. En cas de CaP métastatique, l'HT doit être initiée immédiatement, cette attitude semblant retarder l'apparition d'une éventuelle progression et de nombreuses complications <sup>(38)</sup>.

#### f. High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

Basée sur le double phénomène synergique d'effet thermique et de cavitation, l'HIFU est reconnu chez les patients avec une espérance de vie  $\geq 7$  ans, avec une tumeur limitée (T1-T2 N0 M0, Gleason  $\leq 7$  et PSA  $< 15$  ng/ml), ou en rattrapage en cas d'échec de la radiothérapie externe. Les premières études versus curiethérapie <sup>(39)</sup> ou radiothérapie externe <sup>(40)</sup> étaient notamment biaisées par un faible recul : ainsi dans l'étude contre curiethérapie, si la curiethérapie avait un meilleur taux de survie sans récurrence biologique, il n'y avait pas de différence concernant la survie sans récurrence métastatique, la survie spécifique et la survie globale entre les 2 techniques. Cette technique est actuellement utilisée au titre d'« innovation » pour un traitement complet du volume prostatique et avec une prise en charge pour les hommes de plus de 70 ans (mais non encore validée comme traitement « partiel »).

#### g. Curiothérapie

Dans une indication exclusive, la mise en place définitive de grains d'Iode 125 dans la prostate est réalisable chez les patients à faible risque et ayant un volume prostatique  $< 50-60$  ml. Dans ce contexte, il n'y a pas d'indication à réaliser une HT néo-adjuvante <sup>(4)</sup>. Il est également possible de réaliser un « boost » en complément de dose à la RT, notamment chez les patients de risque intermédiaire <sup>(41)</sup>.

#### h. Cryothérapie

En cours d'étude en cas de contre-indication à la PT ou la RT en cas de CaP localisé, la cryothérapie semble indiquée en cas de tumeur localisée, avec un volume tumoral  $< 40$  ml, un PSA  $< 20$  et un Gleason  $< 7$  <sup>(42)</sup>. Une récente revue de la littérature <sup>(43)</sup> par Ramsay et al

concluait à des données d'efficacité et de tolérance trop pauvres pour pouvoir recommander cette technique, qui reste donc éventuellement indiquée lorsque les autres options recommandées sont impossibles à mettre en place.

## 2. *Cancers métastatiques*

### a. Hormonothérapie

En cas de cancer métastatique, l'objectif de l'HT reste une testostéronémie < 50 ng/dl. L'indication d'un blocage androgénique complet (BAC : association agoniste LH-RH et anti-androgène) n'est pas systématique : en effet, la principale méta-analyse réalisée <sup>(37)</sup> n'objectivait qu'une amélioration modérée sur la survie (< 5%) pour un traitement long (> 5 ans), avec une altération de la qualité de vie non négligeable en cas de BAC. L'HT intermittente semble équivalente à l'HT en continu, en termes de survie globale, de survie spécifique et de survie sans progression <sup>(44)</sup>, notamment chez les patients en récurrence biologique après RT.

A noter qu'en cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne, l'HT peut être associée à une RT pelvi-prostatique <sup>(45)</sup>.

### b. Chimiothérapie

Chez les patients métastatiques hormono-naïfs, elle trouve sa place en première ligne en association avec l'HT <sup>(46)</sup>. Dans cette indication, le Docetaxel a montré son efficacité sur la survie globale <sup>(47)</sup>, ainsi qu'en termes d'amélioration de la qualité de vie et des douleurs osseuses métastatiques. Si le patient progresse sous Docetaxel, le Cabazitaxel est recommandé en 2<sup>ème</sup> ligne. En cas de patients résistants à l'HT, la chimiothérapie est indiquée uniquement si le patient est symptomatique <sup>(4)</sup>. A l'inverse, elle n'a pas fait la preuve de son efficacité si le patient est asymptomatique.

## 4) Suivi et diagnostic de la récurrence du CaP

### 1. *Modalités de suivi*

Le suivi du CaP après sa prise en charge initiale a deux intérêts : évaluer la tolérance du (ou des) traitement(s) mis en place et diagnostiquer précocement une éventuelle récurrence. Bien que les données soient insuffisantes pour constituer des recommandations, les consensus d'experts préconisent <sup>(4, 48)</sup>, à titre indicatif, un premier contrôle entre 6 semaines et 3 mois après l'instauration du traitement, puis biannuel pendant 3 à 5 ans puis annuel pendant 15 ans. Au cours de ce contrôle seront réalisés : un examen clinique avec TR et un dosage des PSA. Au-delà de cette période de 15 ans, le risque de récurrence est considéré comme très faible. Une notion essentielle dans le suivi du CaP par mesure du taux de PSA est celle du nadir, qui représente la valeur la plus basse de PSA obtenue après la prise en charge initiale, et qui servira à déterminer le seuil de PSA signant une récurrence biologique.

Il est à noter que l'imagerie n'est pas nécessaire dans le cadre du suivi d'un patient asymptomatique sans élévation de PSA.

## *2. Diagnostic de récurrence en fonction de la prise en charge initiale*

### *a. Après PT*

Après PT, le PSA devient indétectable en environ 6 semaines ( $T_{1/2}$  PSA  $\approx$  3 jours <sup>(49)</sup>) si l'exérèse est complète. Le délai avant récurrence, le score de Gleason initial et le PSADT apparaissent comme les facteurs les plus prédictifs du caractère localisé ou métastatique de la récurrence, ainsi que de la réponse aux traitements ultérieurs et du pronostic de survie <sup>(49, 50)</sup>. L'étude de Zhou et al <sup>(50)</sup> montrait qu'un PSADT  $\leq$  3 mois, un score de Gleason  $\geq$  7 et un délai entre PT et récurrence biologique  $\leq$  3 mois étaient des marqueurs prédictifs de récurrence métastatique et de mortalité spécifique liée au CaP. Dans l'étude de Simmons et al <sup>(49)</sup>, un Gleason  $<$  7, un délai avant récurrence  $>$  12 mois et un PSADT  $>$  10 mois étaient des facteurs en faveur d'une récurrence localisée. En terme de PSA, on considère qu'un taux de PSA  $>$  0.2 ng/ml, ascendant et confirmé sur deux dosages successifs à 3 mois d'intervalle signe la récurrence biologique (RB) <sup>(51)</sup>.

#### b. Après RT ou Curiethérapie

Après RT, il semble également que le délai de récurrence et le PSADT soient des marqueurs prédictifs de la topographie de la récurrence, ainsi que de la réponse aux traitements et de la survie <sup>(48)</sup>. En cas de RT ou de Curiethérapie, l'obtention du nadir peut parfois intervenir tardivement (2-3 ans), liée notamment à une élévation transitoire du PSA post-RT et à une demi-vie du PSA plus longue. La RB est signée lorsque le PSA > Nadir + 2 ng/ml (Ploussard et al <sup>(48)</sup> et critères de Phoenix <sup>(52)</sup>). En cas de PSA anormal, il est nécessaire de recontrôler à 3-6 mois afin de confirmer la RB et d'estimer le PSADT.

#### c. Après HT

La définition de la RB après HT a été étudiée par Scher et al <sup>(53)</sup>, qui affirmait une reprise évolutive biologique (hormono-résistance) en cas d'augmentation du PSA > 50 % du Nadir sous traitement, sur 2 dosages successifs à au moins 2 semaines d'intervalle et avec une testostéronémie effondrée. Cette définition est reprise par le guide HAS du CaP de 2012 (Annexe 4).

#### d. Après HIFU

Une étude de Blana et al <sup>(54)</sup> montrait que le Nadir du PSA post-HIFU était obtenu en général 3 mois après l'instauration du traitement. La récurrence biologique était démontrée pour une valeur de PSA > Nadir + 1.2 ng/ml, une vélocité du PSA < 0.3 ng/ml/an et PSADT < 15-21 mois. Ainsi le « critère de Stuttgart » de RB post HIFU est le PSA > Nadir + 1.2 ng/ml.

### *3. Modalités de prise en charge thérapeutique de la RB*

Une fois la RB confirmée, et l'imagerie réalisée si nécessaire, la prise en charge thérapeutique de la récurrence s'envisage en fonction de son caractère localisée ou métastatique mais également en fonction de la prise en charge initiale.

#### a. Récurrence localisée post PT

Surveillance : elle peut être proposée en cas de récurrence avec des facteurs de pronostic favorable : temps de récurrence > 3 an, score de Gleason < 7 et PSADT > 12 mois.

Radiothérapie de rattrapage de la loge prostatique : elle reste le seul traitement à visée curative et doit donc intervenir précocement après le diagnostic de RB (PSA < 0.5 ng/dl).

Radiothérapie et HT : l'essai RTOG-9601 <sup>(55)</sup> a montré les bénéfices de l'association de 2 ans d'HT à la SRT en termes de survie globale, d'apparition de métastases et de mortalité spécifique liée au CaP. Cette solution semble particulièrement adaptée aux patients porteurs de formes à haut risque (PSA  $\geq$  0.7 ng/ml, Gleason > 7 et PSADT court). Dans ce contexte une RT de la loge de prostatectomie de 66 Gy est préconisée. L'étude française de phase III AFU-GETUG 16 <sup>(56)</sup> a démontré le bénéfice sur la SSP d'ajouter une hormonothérapie courte (Goserelin pendant 3 mois) à la SRT, chez les patients avec ascension du PSA post PT, avec une SSP à 5 ans de 80% dans le groupe RT + HT versus 62% dans le groupe RT seule (p<0.0001).

#### b. Récurrence localisée post RT ou Curiethérapie

PT de rattrapage : après s'être assuré du caractère localisé de la récurrence, une PT peut être proposée chez les patients ayant une tumeur peu agressive (PSA préopératoire < 10 ng/ml, Gleason < 8, < cT3b, cN0, PSADT > 1 an) et une absence de troubles mictionnels majeurs. Une revue de la littérature (Chade et al <sup>(57)</sup>) a montré une survie sans RB (SSRB) à 10 ans de 28-53%, une survie spécifique (SS) du CaP de 70-83% et une survie globale (SG) à 10 ans de 50-89%. Dans cette étude, les 2 facteurs prédictifs de la SS et de la SSRB les plus robustes étaient le score de Gleason et le PSA pré-PT de rattrapage.

HIFU de rattrapage : dans une étude lyonnaise (Crouzet et al <sup>(58)</sup>), réalisée sur 290 patients, un traitement de rattrapage précoce par HIFU a permis de montrer une SS et une survie sans métastase (SSM) respectivement de 80% et 79.6 % à 7 ans. Une étude coréenne (Wan Song et al <sup>(59)</sup>) a montré un taux de SSRB de 53.8% avec un suivi de 45 mois.

HT de rattrapage : elle n'est pas indiquée en cas de récurrence localisée sauf éventuellement chez les patients avec un PSADT < 12 mois <sup>(4)</sup>.

#### c. Récurrence localisée post HIFU

La prise en charge thérapeutique de rattrapage s'appuie essentiellement sur la RT de rattrapage mais peut également comporter une seconde session d'HIFU: ces 2 options permettaient d'obtenir dans l'étude de Crouzet et al <sup>(60)</sup> une SS du CaP et une SSM respectivement de 97% et 94% à 10 ans. Il existe également la possibilité de pratiquer une PT de rattrapage.

#### d. Récurrence ganglionnaire

En cas de récurrence ganglionnaire, une prise en charge locale n'est préconisée que chez les patients en bon état général.

RT pelvienne de rattrapage : une revue de la littérature (Ploussard et al <sup>(61)</sup>) a permis d'observer une SS à 3 ans > 90% et une proportion de patients sans récurrence à 3 ans d'environ 50%. Une étude italienne (Jerezek-Fossa et al <sup>(62)</sup>) s'intéressant à l'apport de la RT stéréotaxique sur la récurrence ganglionnaire a retrouvé une réponse biologique pour 68% des patients et un taux de contrôle local du CaP à 2 ans de 84%. Un meilleur taux de Survie Sans Progression (SSP) semblait corrélé avec les facteurs suivants : patient > 75 ans, une HT associée sur > 12 mois et envahissement ganglionnaire pelvien strict. Le doute persistait néanmoins quant au type de RT à réaliser (stéréotaxique, IMRT, conformationnelle). L'étude de phase II AFU-GETUG 22 <sup>(63)</sup> (inclusions clôturées en 2015, résultats d'analyse prévus en 2018) cherche elle à comparer l'efficacité de l'hormonothérapie courte durée (6 mois) associée à la RT versus la RT exclusive dans le traitement de rattrapage des patients en situation de récurrence de leur CaP.

Curage ganglionnaire de rattrapage : il doit emporter les aires iliaques et peut être élargi en cas de présence d'adénopathie(s) pré-sacrée(s). Une étude mono centrée de Suardi et al <sup>(64)</sup> a

permis de montrer une SS de plus de 80% à 8 ans avec une variation du taux de réponse biologique complète de 13 à 75%.

#### e. Récidive métastatique

HT de rattrapage : la suppression androgénique reste le traitement de référence des récidives métastatiques ou présentant des facteurs de risque de récurrence métastatique (PSADT < 10 mois, Gleason > 7, récurrence dans l'année post-chirurgie, envahissement ganglionnaire ou des vésicules séminales). Il n'y a pas de consensus privilégiant une prise intermittente ou continue de l'HT mais une étude de Langenhuijsen et al <sup>(65)</sup> montrait une absence de différence en terme de qualité de vie, bien qu'elle objectivait une majoration des effets secondaires avec la prise continue d'HT. Elle concluait également au fait que la prise intermittente d'HT ne représentait pas une bonne option thérapeutique pour la majorité des patients de l'étude.

A noter la place prépondérante prise récemment par l'Acétate d'Abiratéron (AA) dans les CaP résistants à la castration, grâce notamment à une meilleure SG de 4 mois, après docétaxel, observée dans l'étude COU-AA-301 <sup>(66)</sup>. Ce nouvel inhibiteur sélectif de la synthèse des androgènes a également montré son intérêt en néo-adjuvant du docétaxel avec un doublement de la SSP radiologique (16.5 mois vs 8.3 mois, HR = 0,53, IC 95 % : 0,45-0,62,  $p < 0,001$ ) <sup>(67)</sup>.

Chimiothérapie : en cas de CaP résistants à la castration, une chimiothérapie peut être envisagée, surtout si la 1<sup>ère</sup> ligne était une HT de 2<sup>ème</sup> génération. Le cabazitaxel est le traitement standard de chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne, avec mise en évidence d'une meilleure survie globale <sup>(68)</sup> dans l'étude TROPIC III (vs mitoxantrone) ; et faisant également preuve d'une meilleure tolérance dans deux abstracts présentés à l'ASCO en 2016 <sup>(69, 70)</sup>.

## 5) Bilan d'extension de la récurrence du CaP

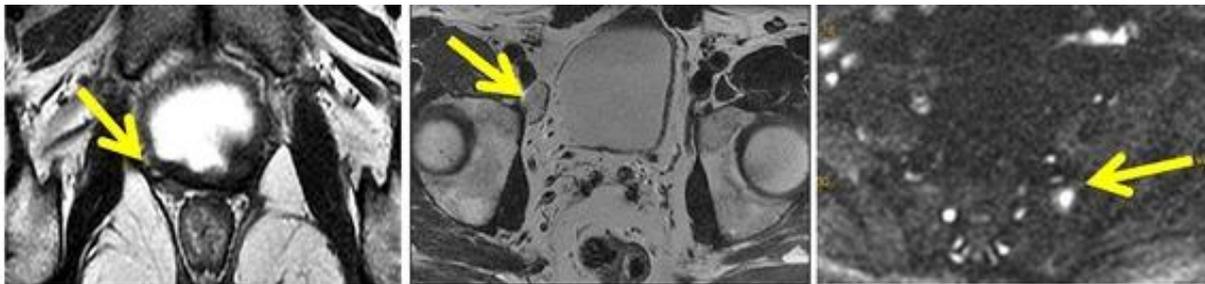
En cas de RB (PSA > 0.2 ng/ml post PT ou PSA > nadir + 2 ng/ml post RT), il est essentiel d'identifier une récurrence locale, et ce afin de pouvoir proposer au patient un traitement de rattrapage local (RT), mais aussi d'éliminer une évolution métastatique. Dans cette optique, il convient de séparer deux types d'exams : d'une part les exams dits « morphologiques » et d'autre part les exams fonctionnels.

### 1) *Imagerie « morphologique »*

#### a. IRM multiparamétrique pelvi-prostatique

Récurrence locale : Elle reste l'examen de référence dans la recherche d'une récurrence locale post PR, RT ou traitement focal <sup>(71)</sup>, notamment chez les patients avec un PSA faible (entre 0.2 et 1 ng/ml). Elle ne doit pas être effectuée systématiquement mais bien uniquement en cas de suspicion de récurrence biologique ou clinique <sup>(4)</sup>. Après RT, la séquence la plus informative est la séquence morphologique pondérée T2 pour la localisation anatomique de la récurrence qui apparaît en franc hypo signal T2 au sein d'une glande prostatique qui apparaît normalement hypotrophique et en hypo signal global. Les séquences fonctionnelles semblent améliorer la détection de récurrence post RT <sup>(72, 73)</sup>. La séquence de diffusion (DWI, avec b élevé) et la cartographie ADC présente une meilleure spécificité et une sensibilité similaire à la séquence dynamiques (DCE) de perfusion <sup>(74, 75, 76)</sup>. L'IRM multiparamétrique (Figure 14) peut être utilisée pour cibler les biopsies (cartographie pré opératoire) et guider le traitement de rattrapage <sup>(77)</sup>. Après PT, la séquence morphologique pondérée en T2 associée à la séquence DCE montraient d'excellents résultats dans la détection des récurrences locales avec une sensibilité de 84-88% et une spécificité de 89-100% <sup>(78, 79, 80)</sup>. Cette récurrence est objectivée par une lésion en hypo signal T2 de l'anastomose uréthro-vésicale ou au sein de la loge de prostatectomie. La visualisation d'une plaque nodulaire présentant un rehaussement intense et précoce par rapport au reste de la prostate est hautement suspect de récurrence sur la séquence

perfusionnelle. Ces performances de l'IRM multiparamétrique étaient obtenues dans des études avec un PSA médian compris entre 0,8 et 1,9ng/ml. En cas de faible taux de PSA, les performances semblaient beaucoup plus limitées avec une sensibilité de seulement 13% dans une étude menée chez des patients avec PSA < 0,3ng/ml <sup>(81)</sup>. Cet examen est actuellement indiqué avant la réalisation d'un traitement de rattrapage local en cas de récurrence biochimique post RT selon les recommandations européennes (grade C). Ses principales limites sont, outre son souci de disponibilité, l'inconfort du patient en cas utilisation de sonde endorectale et les difficultés d'interprétation, chez des patients opérés ou irradiés, en raison des modifications tissulaires locales.



**Figure 14. Images, en coupes axiales, de récurrences pelviennes visualisées en IRM multiparamétrique :** à gauche, récurrence du lit de prostatectomie en séquence pondérée en T2; au centre, récurrence ganglionnaire iliaque externe droite pondérée en T2 avec saturation de graisse (FAT-SAT) ; à droite, récurrence métastatique de l'hémi sacrum gauche en séquence pondérée en diffusion (DWI). (Couñago et al, 2016).

Pour les séquences de perfusion on peut retrouver des cas de faux positifs en cas de prostatite et de faux négatifs en cas d'atteinte initiale au niveau de la zone transitionnelle (moins bonne différenciation tissulaire). Pour la séquence T2, on retrouve une sensibilité et une spécificité isolées faibles d'environ 50% <sup>(82)</sup>, nécessitant systématiquement l'association à des séquences fonctionnelles. Pour les séquences de perfusion on peut retrouver des cas de faux positifs en cas de prostatite et de faux négatifs en cas d'atteinte initiale au niveau de la zone transitionnelle (moins bonne différenciation tissulaire). La séquence de diffusion souffre d'une faible résolution spatiale et nécessite la réalisation de plusieurs séquences d'acquisition

avec des coefficients de b croissants (minimum b = 1000). La spectroscopie est une technique relativement chronophage et peu réalisée à l'heure actuelle ; de plus le tissu normal est considérablement modifié après RT et la différence spectroscopique tissu sain/suspect est alors moins marquée <sup>(83)</sup>.

Récidive ganglionnaire/métastatique : réalisées dans le même temps que le bilan local, les séquences pour rechercher une récidive ganglionnaire locorégionale permettaient d'obtenir des chiffres de sensibilité variant entre 45- 85% selon les études <sup>(84, 85)</sup>, en utilisant notamment la séquence de diffusion (figure 14, image c). Ces données semblaient montrer des performances de détection de récidive locorégionales équivalentes à celle de la TEP-18F Choline <sup>(85, 86)</sup>. La TEP ayant l'avantage de permettre dans le même temps un bilan à distance de la récidive, là où l'IRM « whole-body » (WB-MRI) nécessite une acquisition très longue avec des antennes combinées, de nombreux artefacts de susceptibilité magnétique notamment au niveau du thorax et de nombreux faux positifs avec des hyper signaux de ganglions non tumoraux.

#### b. Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP)

La TDM TAP a peu de place dans la recherche de récidive locale d'un CaP. Pris en défaut en terme de contraste tissulaire pour le diagnostic local, elle montre cependant dans l'étude ganglionnaire, des performances sensiblement équivalentes à celles de l'IRM <sup>(87)</sup>. Ses deux grandes indications sont la contre-indication à l'IRM ou la recherche de récidive chez un patient à haut risque métastatique (PSA > 10 ng/ml ou cinétique d'élévation du PSA rapide) ou symptomatique, en association avec la scintigraphie osseuse <sup>(4)</sup>.

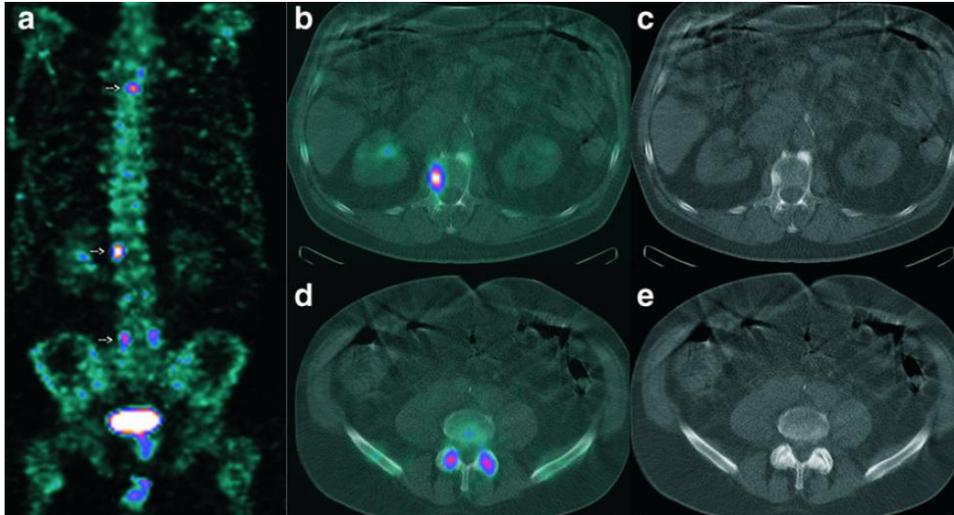
## 2) *Imagerie fonctionnelle*

#### a. Scintigraphie osseuse

La place de la scintigraphie osseuse aux biphosphonates marqués au <sup>99m</sup>Tc dans le bilan d'une suspicion de récidive de CaP reste importante. Elle est indiquée, en association avec la TDM

TAP, chez les patients symptomatiques ou avec PSA > 10 ng/ml et/ou cinétique rapide d'évolution du PSA <sup>(4)</sup>. Son principal avantage est une sensibilité excellente dans la détection des métastases osseuses, car les métastases osseuses du CaP ont tendance à donner fréquemment des lésions ostéocondensantes, avec une forte réaction ostéoblastique. D'une acquisition planaire historique, on est peu à peu venu à lui associer une acquisition TEMP puis une TEMP/TDM, entraînant un gain élevé en sensibilité mais surtout en spécificité, avec une proportion de moins en moins importante de lésions indéterminées. Ainsi, les sensibilités et spécificités sont passées respectivement de 78 % à 87% et de 48% à 91% entre la scintigraphie planaire et l'acquisition TEMP <sup>(88)</sup>. Ces données sont corroborées par l'étude finlandaise SKELETA <sup>(89)</sup> qui objectivait une sensibilité progressant de 69% à 82% entre l'acquisition planaire et la TEMP/TDM et une spécificité passant de 72% à 94%. L'essor de l'imagerie hybride a permis de diminuer le taux de lésions jugées « indéterminées », avec, dans l'étude SKELETA, 42% de patients avec des lésions équivoques en planaire contre 38% en TEMP et 9% en TEMP/TDM. Le gain en spécificité est surtout notable pour les fixations vertébrales, où l'apport de la TDM a permis de différencier les lésions dégénératives des lésions secondaires (Figure 15). La question de la double TEMP/TDM systématique chez les patients avec un cancer de la prostate est donc posée. Palmedo et al <sup>(90)</sup> a inclus 353 patients présentant une atteinte oncologique (dont 97 avec un CaP) afin de mesurer l'intérêt de la double TEMP/TDM en systématique associée à une acquisition corps entier (CE). Un gain significatif de la spécificité et de la valeur prédictive positive de l'exploration osseuse a été constaté sur l'ensemble des patients (avec respectivement 94% contre 75% et de 87% à 61%). Chez les patients avec un CaP, la double TEMP/TDM a permis un downstaging chez 34% d'entre eux. Une étude nantaise <sup>(91)</sup> a récemment évalué l'intérêt de la double TEMP/TDM systématique chez plus de 300 patients atteints de cancer du sein ou de la prostate. La double TEMP/TDM a permis de reclasser 4 / 222 (2%) patients qui avaient une scintigraphie planaire considérée comme normale, alors qu'ils étaient en fait métastatiques sur l'examen

TEMP/TDM. L'ajout de la double TEMP/TDM a également permis de correctement caractériser des lésions équivoques chez 64 / 67 (95%) patients et a objectivé un downstaging chez 62 patients (19%) dont 34 atteints de CaP.



**Figure 15. Scintigraphie osseuse en planaire (a) puis acquisitions TEMP/TDM (b-e) confirmant une atteinte métastatique sur le rachis thoracique (T4) et en L1 mais retrouvant une atteinte dégénérative en L5 (Palmedo et al, 2014).**

Néanmoins, la scintigraphie osseuse présente des limites. Un des principaux pièges de l'interprétation est l'effet « flare up » : cet effet, lié à la stimulation des ostéoblastes durant le processus de réparation osseux local, entraîne une hyperfixation focalisée pouvant mimer une progression de la maladie, et ce dans les 6 mois suivant le début d'un traitement (notamment hormonothérapie). Cependant, un deuxième examen réalisé à distance de la mise sous traitement permet, grâce à l'évolution des lésions suspectes, de trancher sur l'aspect scintigraphique. La scintigraphie osseuse est également souvent prise en défaut pour les lésions ostéolytiques, qui ne parviennent pas à fixer les diphosphonates <sup>(92)</sup>.

#### b. TEP-TDM à la Choline

La 18F-Choline est un traceur lipidique, marqueur du renouvellement membranaire et de la prolifération cellulaire ayant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France depuis 2010. Elle connaît une entrée cellulaire rapide après phosphorylation. Elle s'accumule

dans certains cancers à temps de doublement lent, en particulier le cancer de la prostate et ses métastases, dont les cellules sont riches en métabolites de la choline <sup>(93)</sup>. La concentration en métabolites de la choline est corrélée à la prolifération cellulaire <sup>(94)</sup>. Son excrétion urinaire est faible et son accumulation rapide dans les cellules cibles. Sa concentration intracellulaire reste stable au cours du temps <sup>(95)</sup>.

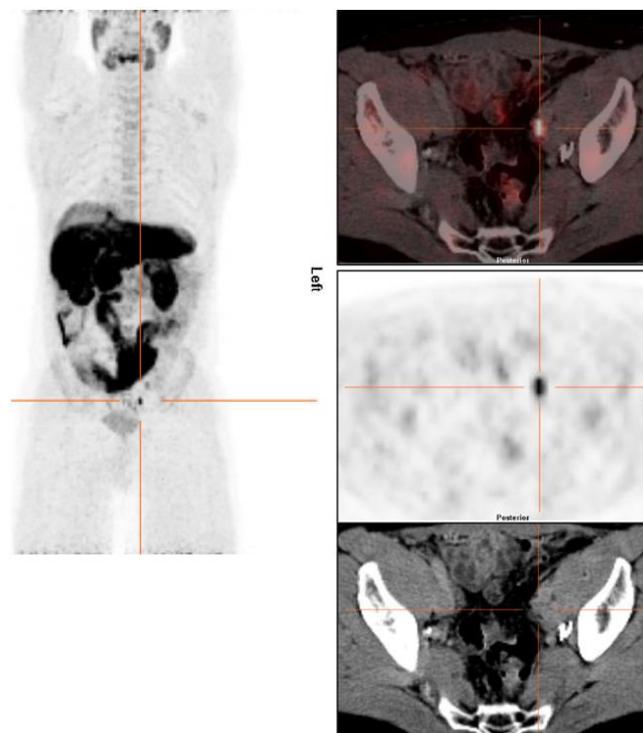
La TEP-Choline est actuellement recommandée en cas de suspicion de récurrence sur ré-ascension des PSA, avec un taux de PSA > 1ng/ml <sup>(4)</sup>. Ses performances sont optimisées en cas de PSA > 2ng/ml <sup>(96)</sup> avec une sensibilité de détection d'environ 90% pour une spécificité > 95 %. On distingue 2 radio traceurs différents pour la TEP à la choline : le <sup>11</sup>C et le <sup>18</sup>F.

<sup>11</sup>C-Choline : l'imagerie moléculaire de la choline médiée par le <sup>11</sup>C s'est développée au cours des années 1990. Ainsi, Hara et al <sup>(97)</sup> a montré la faisabilité de cette imagerie et sa valeur ajoutée comparée au <sup>18</sup>F -FDG en terme notamment d'amélioration du ratio tumeur/bruit de fond, et ce grâce à une diminution de la fixation vésicale. Par la suite de nombreuses études comparatives ont démontré l'apport de la TEP à la <sup>11</sup>C-Choline dans le diagnostic de récurrence du CaP. L'avantage de ce radiopharmaceutique est de ne présenter qu'une faible excrétion urinaire, permettant une meilleure analyse des images pelviennes <sup>(98)</sup>. Reske et al <sup>(99)</sup> a correctement identifié 70% (23/33) des patients avec une récurrence prouvée histologiquement et 92% (12/13) des patients sans récurrence. Castelucci et al <sup>(100)</sup> a étudié la corrélation entre PSA et TEP-TDM <sup>11</sup>C-Choline, s'intéressant notamment à la vélocité et PSADT. Il a ainsi objectivé une amélioration de la performance diagnostique de la récurrence linéairement corrélée au taux de PSA (taux de détection de 19%, 25%, 41% et 67% pour respectivement PSA ≤ 1ng/ml, 1 < PSA ≤ 2, 2 < PSA ≤ 5 et PSA > 5 ng/ml). Il a également mis en évidence un taux de PSA, au moment de l'imagerie, significativement plus élevé chez les patients TEP positifs que chez les patients TEP négatifs (PSA médian = 4 ng/ml vs 1.4 ng/ml), avec la proposition d'un PSA « seuil » de 2.43 ng/ml. Enfin il a mis en évidence une corrélation entre

l'amélioration du taux de détection de la récurrence et une vélocité élevée du PSA, ainsi qu'avec un temps de doublement court (taux détection 60% pour un PSADT  $\leq$  2 mois et 20% pour PSADT  $>$  6 mois). Ces deux données (vélocité et temps de doublement) étaient retrouvées comme facteurs prédictifs d'une TEP positive après analyse multivariée, permettant ainsi une meilleure sélection des patients avant réalisation de l'imagerie et donc une diminution du taux de faux négatifs. Giovacchini et al <sup>(101)</sup> a proposé un seuil de PSA = 1.4 ng/ml pour prédire le résultat TEP + / TEP - en cas de suspicion de récurrence après PT. Il retrouvait cette même corrélation linéaire entre le taux de PSA et le taux de détection, avec une efficacité de détection dans 19 % des cas pour  $0.2 < \text{PSA} \leq 1$  ng/ml, 46 % des cas pour  $1 < \text{PSA} \leq 3$  ng / ml et 82% des cas si  $\text{PSA} > 3$  ng/ml. Les résultats de cet examen ont ainsi conduit, dans une étude multicentrique menée sur 150 patients <sup>(102)</sup>, en une modification de la prise en charge chez environ 50% des patients : 13 des 95 patients prévus pour la SRT ont bénéficié d'une prise en charge palliative, alors que 32 des patients initialement prévus en RT ont eu une modification de leur volume d'irradiation. Parmi les 55 patients initialement orientés vers une prise en charge palliative, 14 ont eu un downstaging leur permettant d'avoir une RT de rattrapage. Ces résultats montrent bien l'intérêt de la TEP-TDM - <sup>11</sup>C-Choline dans la prise en charge des suspicions de récurrence des CaP. Cependant, il existe une limite majeure à l'essor de cette imagerie : la disponibilité du <sup>11</sup>C. En effet, sa demi-vie très courte (environ 20 min) nécessite la présence d'un cyclotron sur le site de la TEP. Ainsi, bien qu'ayant montré des résultats prometteurs, les études se sont par la suite intéressées à un radioélément disponible plus facilement : la <sup>18</sup>F-Choline.

<sup>18</sup>F- Choline : la TEP-TDM à la <sup>18</sup>F-Choline est elle aussi recommandée en cas de suspicion de récurrence post PT, avec un taux de PSA  $>$  1 ng/ml afin d'augmenter sa sensibilité de détection <sup>(4)</sup>. Sa demi-vie plus longue (110 minutes environ) permet une distribution plus facile à partir d'un cyclotron. Elle a notamment montré son intérêt dans la détection précoce des récurrences osseuses (comparativement à la scintigraphie osseuse <sup>(103)</sup>). Il n'existe pas de

protocole d'acquisition standard recommandé mais il est reconnu l'utilité d'une première acquisition dynamique précoce sur les 10 premières minutes après injection afin de s'affranchir de l'élimination urinaire du traceur, suivie d'une seconde série d'images corps entier tardives 1 heure post injection <sup>(104)</sup>. Les performances diagnostiques de la <sup>18</sup>F-Choline sont similaires à celles de la <sup>11</sup>C-Choline <sup>(105, 106)</sup>. Graute et al <sup>(107)</sup> a montré que des taux de PSA bas (environ 5 ng/ml) étaient en faveur de site de récurrence unique : site positif en <sup>18</sup>F-Choline local, ganglionnaire isolé (Figure 16) ou osseux isolé. En revanche, un taux de PSA > 15-20 ng/ml serait plus en faveur d'une visualisation en TEP/TDM à la <sup>18</sup>F-Choline d'une atteinte métastatique osseuse diffuse ou de multiples foyers de récurrence. Son utilisation dans la récurrence du CaP est validée en France si le PSA > 1 ng/ml après PT et peut être proposée pour rechercher une récurrence ganglionnaire ou des métastases à distance, après RT. Son rôle potentiel dans l'évaluation thérapeutique et la prédiction de la réponse aux traitements semble donc prometteur <sup>(108, 109, 110)</sup> mais reste à démontrer et à valider <sup>(4)</sup>.



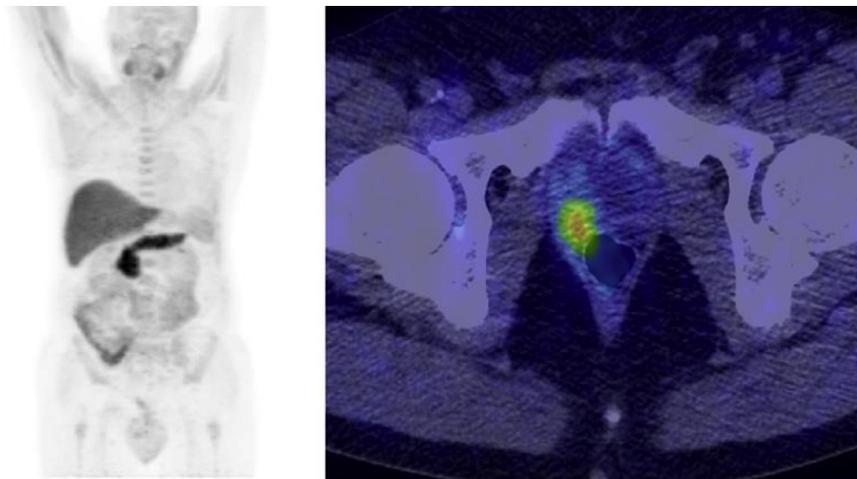
**Figure 16. Récurrence ganglionnaire iliaque externe gauche d'un CaP en TEP/TDM <sup>18</sup>F-Choline chez un patient de 53 ans avec un CaP Gleason 8, pT3b N0 R0 avec PSADT = 0.6 mois (Graute et al, 2012).**

Ces deux traceurs ont donc des performances diagnostiques élevées en cas de suspicion de récurrence avec des taux de PSA relativement élevés ( $PSA > 1-2$  ng/ml), mais voient leurs taux de détection chuter pour des  $PSA < 1$  ng/ml, situation où il serait pourtant intéressant de disposer d'une imagerie informative étant donné l'essor des traitements de sauvetage disponibles.

### c. TEP TDM à la Fluciclovine

La Fluciclovine (ou acide Anti-1-amino-3-F-18-fluorocyclobutane-1-carboxylique) est un analogue de synthèse d'acide aminé, transporté par le LAT1 (Transporteur d'Acides aminés de type L 1) et l'ASCT2 (Transporteur Alanine-Sérine-Cystéine de type 2) qui sont surexprimés en cas de CaP et associés à des tumeurs plus agressives <sup>(111, 112)</sup>. Initialement développée dans l'étude des gliomes <sup>(113)</sup>, la mise en évidence d'une faible élimination urinaire du radiopharmaceutique a orienté son utilisation vers les néoplasies rénales <sup>(114)</sup>. Dans une étude de Schuster et al, il a été montré la présence de nombreux « incidentalomes » ganglionnaires rétropéritonéaux qui se sont avérés, après biopsie, être des métastases de carcinome prostatique. Schuster et al <sup>(115)</sup> a donc réalisé la première étude clinique sur 15 patients avec CaP (9 en staging et 6 en suspicion de récurrence). Il a pour cela réalisé une acquisition dynamique centrée sur le pelvis sur 65 min suivie d'une acquisition statique tardive abdomino-pelvienne. Il a ainsi montré que le pic de fixation tumorale était atteint en 5 – 20 min après injection, pour le staging et la suspicion de récurrence. Cookson et al <sup>(116)</sup> a comparé les résultats de la TEP à la Fluciclovine à la biopsie et a retrouvé une exactitude diagnostique de 100% pour les lésions prostatiques et de 86% pour les lésions extra-prostatiques. Une autre étude a montré la supériorité du radiopharmaceutique dans la détection de la récurrence, en confrontant les résultats à ceux de la TDM <sup>(117)</sup>, mais ces données semblent moins évidentes en les comparant à d'autres radiopharmaceutiques : Nanni et al <sup>(118)</sup> retrouvait une sensibilité de détection supérieure pour la <sup>18</sup>F-Fluciclovine versus <sup>11</sup>C-Choline

(Se = 37% vs 32%) et une précision diagnostique de 38% pour la  $^{18}\text{F}$ -Fluciclovine versus 32% pour la  $^{11}\text{C}$ -Choline. Cependant les résultats obtenus pour la  $^{11}\text{C}$ -Choline semblaient inférieurs aux valeurs retrouvées dans la méta-analyse de Fanti et al <sup>(119)</sup>. Concernant le protocole d'acquisition, une acquisition précoce (4-5 min après injection) est recommandée <sup>(120)</sup> (Figure 17), en raison notamment d'une baisse rapide de la courbe activité-temps. Bien que la Food and Drug Administration (FDA) ait approuvée son utilisation dans la suspicion de récurrence de CaP, sans définir de seuil de PSA minimum, la sensibilité de la TEP à la Fluciclovine semble moins bonne pour un PSA < 1 ng/ml <sup>(121)</sup>.



**Figure 17. Récidive locale dans la loge de prostatectomie, latéralisée à droite, visualisée en TEP-TDM  $^{18}\text{F}$ -Fluciclovine chez un patient avec un PSADT =0.8 mois et une vélocité de 24.8 ng/ml/an (Savir-Baruch, 2017).**

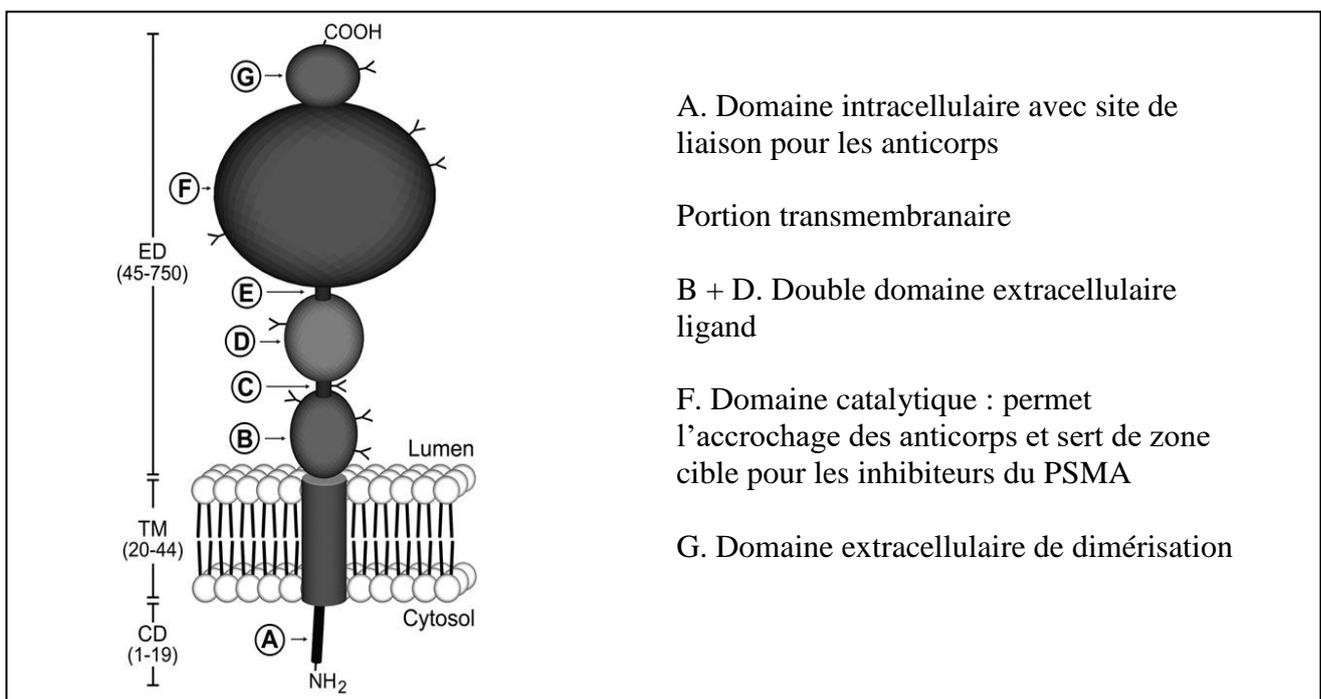
Ainsi, la place exacte de la Fluciclovine n'est pas encore connue et des études comparatives avec les autres radiotraceurs validés dans le CaP devront être réalisées afin de clarifier son positionnement dans la prise en charge de la suspicion de récurrence de CaP. Ces nombreux examens d'imagerie morphologique et fonctionnelle ont tous montré leurs limites diagnostiques chez les patients en suspicion de récurrence de CaP avec des taux de PSA faibles (< 1 ng/ml) : la recherche s'est donc concentrée sur la mise en évidence d'un radio traceur permettant d'améliorer la sensibilité diagnostique chez ces patients et donc leur prise en charge.

### III- La TEP-TDM au <sup>68</sup>Ga-HBED-CC-PSMA

#### 1. Le PSMA

##### 1. Généralités

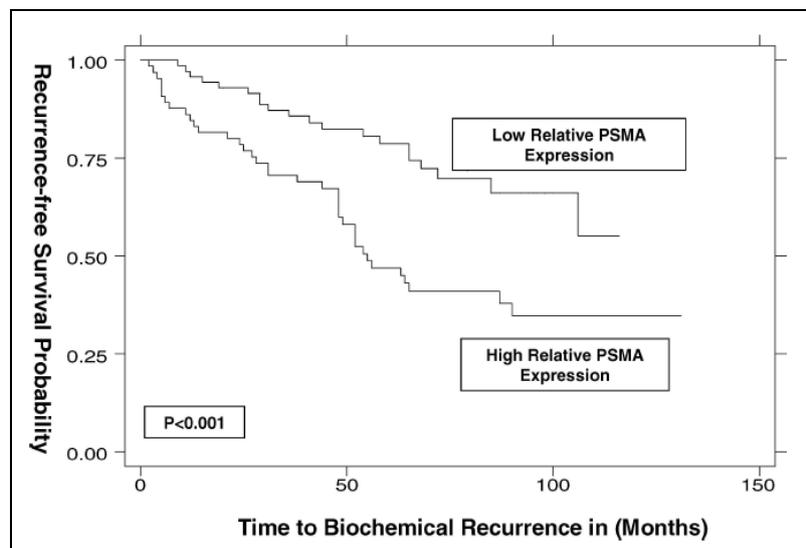
L'Antigène Membranaire Spécifique de la Prostate (PSMA) est une glycoprotéine transmembranaire de type II (Figure 18) jouant le rôle de métalloenzyme avec une activité folate hydrolase et NAALAdase (neuro peptidase) intervenant dans la réaction suivante : N-acétylaspartylglutamate (NAAG) → Glutamate + N-acétylaspartate (NAA) <sup>(123)</sup>. Le gène du PSMA est localisé sur le bras court du chromosome 11, région qui ne semble pas atteinte chez les patients porteurs d'un CaP <sup>(124)</sup>.



**Figure 18. Représentation schématique de la protéine transmembranaire PSMA**  
(Rajasekaran, 2005).

Au sein du parenchyme prostatique on retrouve cette glycoprotéine surtout dans le cytoplasme et au pôle apical de l'épithélium bordant les canaux prostatiques. En cas de transformation dysplasique voire néoplasique du parenchyme prostatique, le PSMA migre de la membrane apicale à la surface endoluminale des canaux <sup>(125)</sup>.

Propriétés : Dans le parenchyme prostatique, le PSMA reste faiblement exprimé dans le tissu sain ou en cas d'hyperplasie bénigne de la prostate <sup>(126, 127)</sup>. Dans le carcinome prostatique, son expression est corrélée à l'agressivité de la tumeur : ainsi, Bostwick et al <sup>(128)</sup> a montré, dès 1998, une surexpression du PSMA dans les tumeurs de haut grade. Cette donnée a été confirmée par Ross et al <sup>(129)</sup> qui a objectivé une surexpression en cas de tumeurs dédifférenciées, hormono-résistantes ou métastatiques, ainsi qu'une corrélation entre la surexpression du PSMA et la récurrence biologique d'un CaP ( $p=0.001$ ). Dans une autre étude, la même équipe a mis en évidence qu'une expression faible de PSMA était corrélée à une meilleure survie sans récurrence ( $p<0.001$ ) <sup>(130)</sup> (Figure 19). Une autre propriété intéressante du PSMA est le lien qui existe entre son expression et l'angiogenèse du tissu néoplasique.



**Figure 19. PSMA et Probabilité de survie sans récurrence** (Ross et al, 2003).

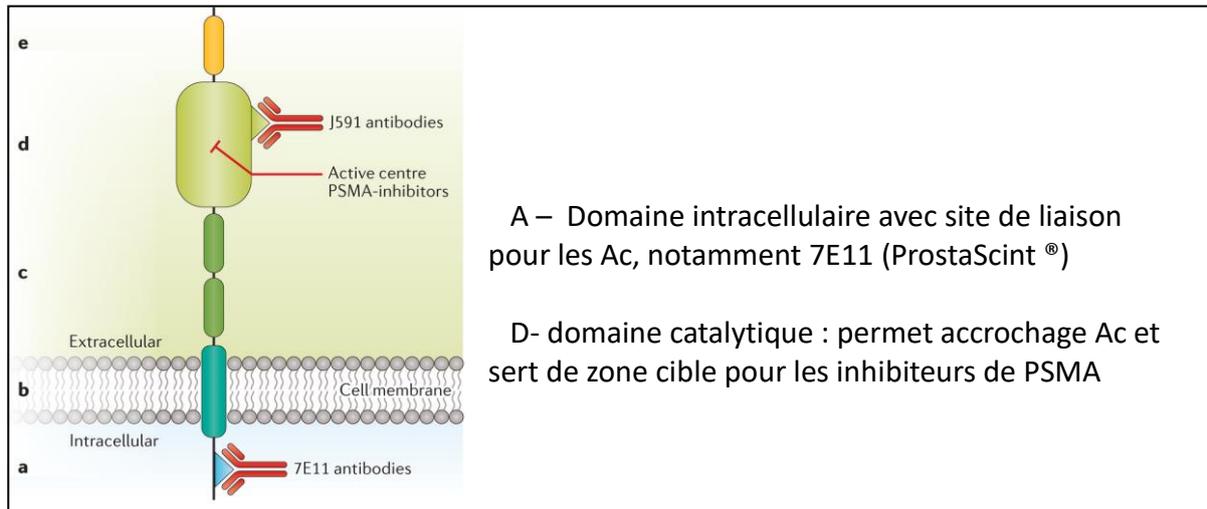
Ainsi s'il est normalement absent d'un endothélium vasculaire « normal », Chang et al <sup>(131)</sup> a mis en évidence sa surexpression en cas de néovascularisation, et ce de façon plus ou moins spécifique : en effet, le PSMA reflète l'angiogenèse des tumeurs prostatiques mais aussi d'autres tumeurs solides, mettant ainsi en évidence de nombreux faux positifs du PSMA tels

que le carcinome rénal, les sarcomes, les néoplasies thyroïdiennes et les tumeurs gynécologiques, entre autres <sup>(132, 133, 134)</sup>.

Cependant, même si le PSMA est exprimé par d'autres tissus que le parenchyme prostatique, les ordres de grandeur ne sont pas les mêmes avec une expression 100 à 1000 fois supérieure lors d'un CaP <sup>(135)</sup> d'après Sokoloff et al, qui retrouvait notamment un taux de PSMA compris entre 300 - 4200 ng/mg dans le tissu prostatique néoplasique mais seulement 20 -50 ng/mg dans le tissu ovarien ou mammaire et 1 -10 ng/mg dans le tissu cutané, hépatique, rénal ou digestif. Cette différence d'expression permet d'imaginer un rapport tumeur / bruit de fond favorable à une imagerie ainsi que la possibilité d'une approche théranostique du PSMA, avec une irradiation des tissus sains acceptable et un bon ciblage de la tumeur <sup>(129)</sup>. Ces différentes propriétés évoquent donc un vecteur de choix pour une imagerie fonctionnelle du CaP et pour une approche thérapeutique.

## 2. Historique de l'utilisation du PSMA en Médecine Nucléaire : le ProstaScint®

Les premières études s'intéressant au PSMA en médecine nucléaire dataient des années 1990 et étaient concentrées sur l'imagerie en tomographie par émission mono-photonique (TEMP), par l'intermédiaire d'anticorps reconnaissant le PSMA et marqués à l'Indium-111 (<sup>111</sup>In). Parmi les nombreux anticorps étudiés, le seul ayant eu l'autorisation de la FDA était le ProstaScint® : cet anticorps 7E11/CYT-356 (ou capromab-pendetide) a été radiomarké à <sup>111</sup>In et est composé du capromab (anticorps monoclonal murin) et du pendetide (agent chélateur dérivé du DTPA servant à lier l'<sup>111</sup>In à l'anticorps <sup>(136)</sup>). Cet anticorps reconnaît uniquement le site de liaison intracellulaire du PSMA (Figure 20) qui ne devient accessible que chez les cellules non viables en raison d'une rupture de la membrane cellulaire et donc d'une exposition du site de liaison <sup>(137)</sup>.



**Figure 20. Schéma des sites de liaison intra et extra cellulaires de la protéine de PSMA aux différents anticorps utilisés en médecine nucléaire (Maurer et al, 2016).**

Ceci explique donc les difficultés du ProstaScint® à se lier aux métastases osseuses, dans lesquelles les lésions sont relativement petites et ayant un faible pourcentage de cellules nécrotiques ou apoptotiques <sup>(137)</sup>. Une des premières études menée chez 15 patients en situation de récurrence et utilisant le ProstaScint® a néanmoins permis de mettre en évidence le site de la récurrence sur la TEMP chez 14 patients (14/15 ; Se = 93%) ; le seul patient négatif avait un faible taux de PSA = 0.6 ng/ml <sup>(138)</sup>. Concernant son rôle dans le staging initial, Haseman et al a étudié la valeur pronostique de cet examen dans une étude rétrospective sur 341 patients <sup>(139)</sup> et a montré qu'un patient ayant un examen positif avait 2.8 fois plus de risque de décès à 4 ans qu'un patient ayant un examen négatif. L'intérêt du ProstaScint® dans le staging initial était surtout lié à la recherche de métastases ganglionnaires, avec une sensibilité d'environ 62%, comme décrit dans une étude de Manyak et al <sup>(140)</sup>, pour une spécificité de 72% et une valeur prédictive positive de 62%. Ces seuils de détection apparaissaient bien entendu meilleurs en cas de CaP à haut risque métastatique avec notamment une valeur prédictive négative de 94 % <sup>(141)</sup>. Dans un contexte de récurrence biologique post PT, Elgamal et al <sup>(142)</sup> a montré une sensibilité d'environ 90% pour une spécificité de 67% dans la détection des récurrences locales et ganglionnaires loco-régionales ;

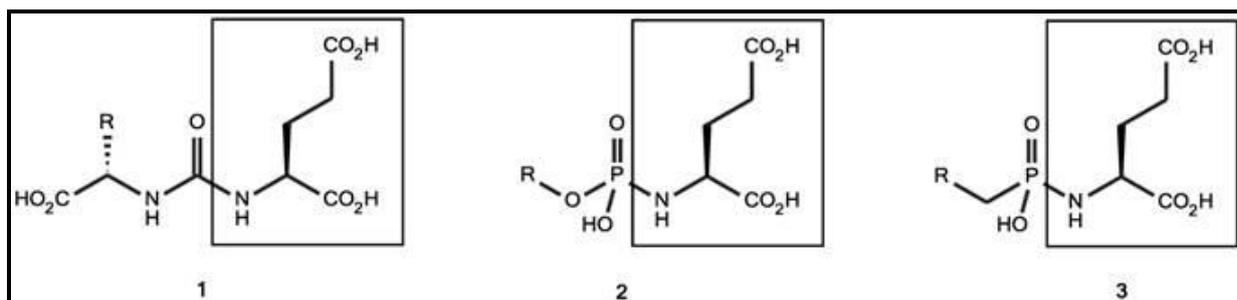
ce chiffre de sensibilité baissait à 42 % pour les récurrences extra-prostatiques. La principale limite de ces bons résultats était le taux de PSA médian élevé (56 ng/ml) nécessaire pour obtenir une forte probabilité de positivité de l'examen, mais limitant son application en cas de récurrence biologique avec un taux de PSA faible. Les principales autres limites du ProstaScint®<sup>(136)</sup> étaient soit d'ordre technique : avec la nécessité de réaliser les acquisitions à J3-J4 de l'injection voire J5-J6 en cas de doute à l'interprétation, difficilement gérable pour les patients ; soit en lien avec une grande variabilité d'interprétation ; soit liées à la forte prévalence des récurrences extra-prostatique (notamment osseuse), mal visualisées par le ProstaScint®.

### 3. Anticorps et Ligands du PSMA

Anticorps : de nombreux anticorps ciblant le PSMA ont été testés depuis la mise en évidence du PSMA. On a vu que l'un des premiers d'entre eux, l'Ac 7E11 (ProstaScint®) venait se lier au niveau de la portion intra cellulaire du PSMA. Il en existe d'autres, notamment l'Ac 415, le J533, l'E99 et le J591 qui reconnaissent eux un site de liaison extra cellulaire<sup>(143, 144)</sup>. Chang et al a donc étudié ces 4 anticorps<sup>(144)</sup> et a montré une réactivité de ceux-ci supérieure à celle de l'Ac 7E11 associée à la néovascularisation de la plupart des carcinomes non prostatiques étudiés (notamment urothéliaux et digestifs). L'avantage de ces anticorps repose donc sur une meilleure détection des cellules exprimant le PSMA, et notamment les cellules viables (à la différence de l'Ac 7E11). Le premier de ces Ac, le J591, a fait l'objet de nombreuses recherches concernant son application clinique dans le diagnostic mais surtout pour son utilisation thérapeutique en radiothérapie vectorisée. Ainsi Bander et al<sup>(145)</sup> a étudié chez 53 patients en progression métastatique ou en situation de récurrence la pertinence diagnostique et/ou thérapeutique de cet anticorps. Quarante-six patients avaient une ou des lésions visibles en imagerie alors que 7 n'avaient aucune preuve d'atteinte métastatique ou de récurrence. Parmi

ces 46 patients, 3 avaient une atteinte métastatique hépatique exclusive et ont donc été exclus de l'analyse. Chez les 43 patients éligibles à la thérapie, il a été réalisé une imagerie TEMP/TDM à l' $^{111}\text{In}$ -J591 suivie d'un traitement par  $^{90}\text{Y}$ -J591 : cette approche a permis de cibler le site métastatique ou de récurrence (tissulaire ou osseux) chez 42 d'entre eux (98%). Cette approche a aussi été validée par une étude de Tagawa <sup>(146)</sup>. Les Ac reconnaissant la portion extracellulaire du PSMA permettent donc une bonne détection des lésions de CaP et en autorisent une approche théranostique, avec l'avantage notable de ne pas avoir de fixation au niveau des glandes salivaires, assurant donc une absence d'effet secondaire à type de xérostomie. Cependant, ils possèdent quelques freins à leur utilisation en imagerie, avec notamment <sup>(147)</sup> une demi-vie circulante relativement longue (3-4 jours en moyenne) liée à leur poids moléculaire (environ 150 kDa), et un ratio tumeur/bruit de fond non optimal pour l'interprétation (avec les délais d'acquisition habituellement utilisés).

Ligands : devant les limites présentées pour l'utilisation en imagerie par les Ac ciblant le PSMA, de nombreuses équipes ont cherché à utiliser des molécules plus petites (1-2 kDa) et ayant une meilleure diffusion dans l'espace extravasculaire ainsi qu'une meilleure clairance sanguine, permettant in fine d'obtenir plus précocement un meilleur contraste tumeur/bruit de fond. C'est ainsi que des dérivés d'inhibiteurs de la NAALADase (déjà utilisés pour leurs effets neuroprotecteurs dans certaines affections neurologiques <sup>(148)</sup>) ont été testés dans le diagnostic du CaP. Plusieurs études ont analysés ces ligands inhibant le PSMA en les marquant avec différents éléments tels le  $^{11}\text{C}$  <sup>(149)</sup>, le  $^{18}\text{F}$  <sup>(150)</sup> ou encore le  $^{68}\text{Ga}$  <sup>(151, 152)</sup>. Ces ligands ont été regroupés en 3 familles : les composés dérivés de l'urée, les composés à base de phosphates ou de phosphoramidates et les -thiols (Figure 21).



**Figure 21. Les 3 familles de ligands du PSMA :** 1 = composé dérivé de l'urée, 2 = phosphoramidate-glutamate, 3 = acide 2-phosphinylmethyl-pentanedioïque (-thiols) (Lütje et al, 2015).

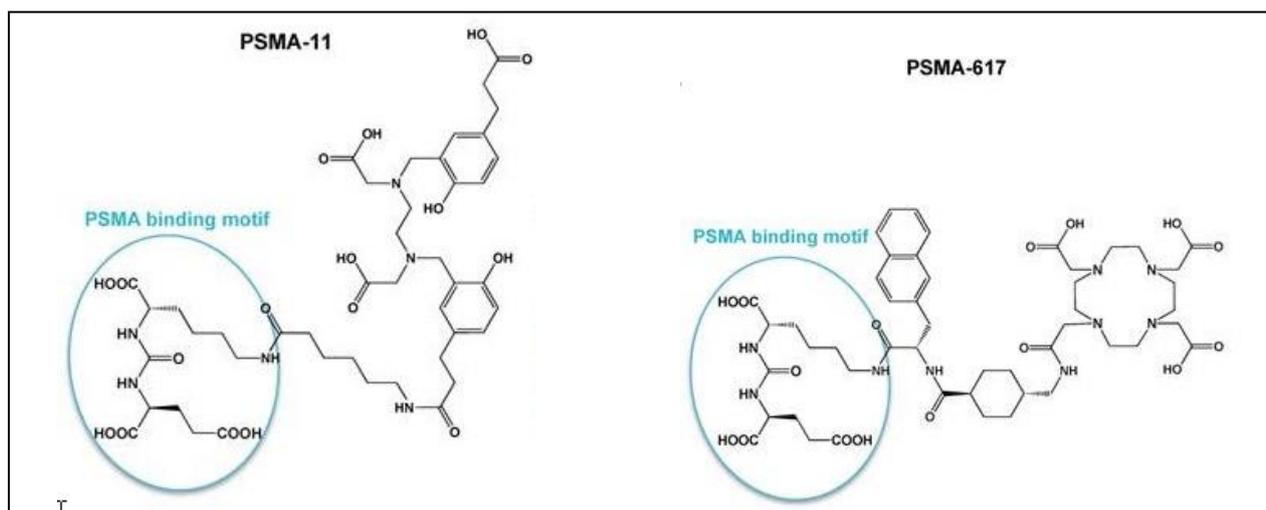
Les résultats de ces différentes études pré cliniques ont montré un pic de fixation tumorale entre 30 min et 1 h post injection dans les tumeurs exprimant le PSMA. Parmi ces ligands, les principaux développements se sont effectués à partir des dérivés de l'urée et des phosphoramidates. Concernant les dérivés de l'urée, de nombreux radioéléments ont été utilisés et sont résumés dans le Tableau 1 <sup>(153, 154, 155)</sup>.

RADIOELEMENT	PEPTIDE
<sup>123</sup> I, <sup>124</sup> I, <sup>131</sup> I	MIP-1072 et MIP-109
<sup>99m</sup> Tc	MIP-1404 et MIP-1405
<sup>18</sup> F	DCFBC et DCFPyl
<sup>68</sup> Ga	PSMA-HBED-CC (PSMA-11) PSMA-617 PSMA-DOTAGA-FFK

**Tableau 1. Résumé des ligands dérivés de l'urée en fonction des différents radioéléments utilisés pour le radiomarquage.**

Concernant les derniers dérivés marqués au <sup>68</sup>Ga, bien qu'ayant une structure chimique relativement similaire (Figure 22), ils possèdent des caractéristiques bien différentes, pouvant impacter leur utilisation clinique future. Ainsi, le PSMA-11 semble avoir une meilleure accumulation en surface des cellules et également une meilleure internalisation que le PSMA-617 <sup>(156)</sup>; la valeur de SUV la plus élevée est obtenue à 3h après injection alors que le

meilleur ratio tumeur/bruit de fond est obtenu 1 h post injection ; enfin, son chélateur HBED, bien que meilleur que le DOTA pour lier le  $^{68}\text{Ga}$ , ne permet pas de marquage avec un radiométal, indispensable pour une approche thérapeutique <sup>(157)</sup>.



**Figure 22. Structures chimiques des ligands PSMA-11 et PSMA-617** (Lütje et al, 2015).

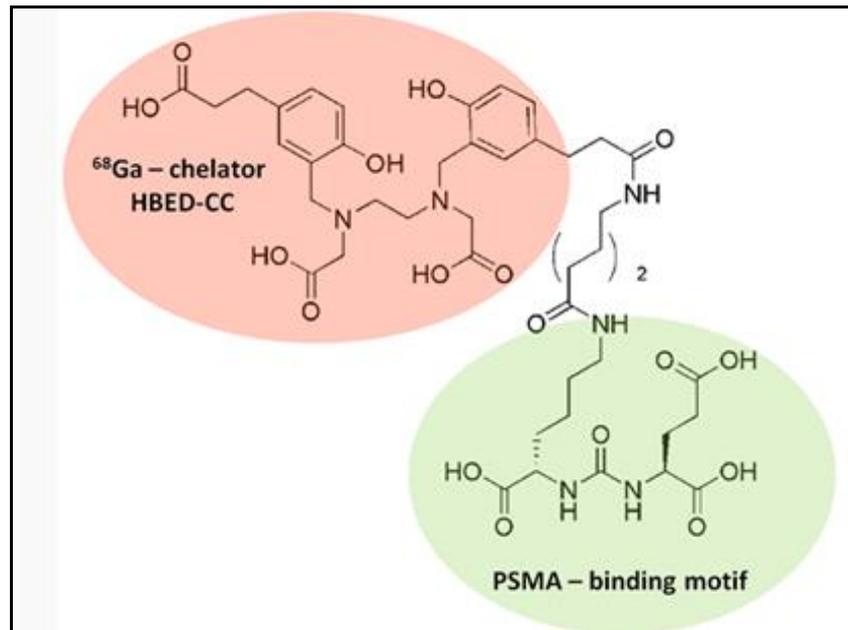
Concernant le PSMA-617, sa structure avec le chélateur DOTA autorise la liaison d'un radiométal lui permettant donc une utilisation diagnostique mais aussi thérapeutique avec l'incorporation d'un radioélément tel que le  $^{177}\text{Lu}$  par exemple. Si la sensibilité de détection reste excellente <sup>(157)</sup> elle peut être légèrement inférieure à celle du PSMA-11 <sup>(156)</sup>. Enfin, la meilleure cinétique d'acquisition semble également être obtenue avec des images tardives (2 voire 3h post injection), permettant d'obtenir des valeurs plus élevées de SUVmean et SUVmax d'après Afshar-Oromieh et al, mais surtout de meilleurs ratios tumeur/bruit de fond <sup>(7)</sup>. Concernant le troisième composé, PSMA-DOTAGA-FFK (ou PSMA I&T) il semble combiner les avantages des deux précédents avec une possibilité d'utilisation diagnostique mais aussi thérapeutique, associée à un seuil de détection équivalent au PSMA-11 avec notamment une diminution des fixations non spécifiques (poumon, foie, rate et tube digestif) <sup>(158)</sup>.

Différences Ac/ligands : malgré de nombreuses différences structurelles, de demi-vie, de clairance tissulaire et donc d'acquisitions, ces deux approches permettent une prise en charge théranostique du patient ( $^{111}\text{In}$ -J591 et  $^{177}\text{Lu}$ -J591 pour les Ac et  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 ou  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-I&T et  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 ou  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-I&T pour les ligands).

#### 4. Le vecteur HBED-CC-PSMA

Le vecteur HBED-CC-PSMA (Figure 23) (aussi appelé Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)-[[ $^{68}\text{Ga}$  Ga(HBED-CC)]], étudié initialement par Afshar-Oromieh et al <sup>(7, 159)</sup>, est composé de 2 parties : le chélateur (HBED-CC, sorte de complexe stable permettant la complexation du  $^{68}\text{Ga}$ ) et le motif de liaison au récepteur du PSMA. Ce chélateur a la propriété d'être un agent complexant acyclique, permettant un radiomarquage au  $^{68}\text{Ga}$  à température ambiante <sup>(160)</sup> et facilitant donc son utilisation et sa disponibilité. Ce chélateur possède aussi une stabilité thermodynamique importante lors de la complexation au  $^{68}\text{Ga}$  <sup>(161)</sup>. Ces propriétés font que ce vecteur peut ainsi être marqué en quelques dizaines de minutes, avec une pureté radiochimique > 99% et dans une pièce à température ambiante <sup>(162)</sup>. La combinaison du chélateur au motif inhibiteur du PSMA (Glu-Urée-Lys) permet d'augmenter l'interaction avec le récepteur du PSMA, par la création d'une portion aromatique, venant majorer la lipophilie de la structure <sup>(160)</sup>. En effet, le site de liaison du PSMA possède une portion hydrophobe, ainsi plus la molécule se liant à ce site de liaison est lipophile, plus la liaison sera facilitée et de longue durée <sup>(160)</sup>.

Ce site de liaison possède également une deuxième portion interagissant avec les inhibiteurs à base d'urée. Dans les études précliniques, ce vecteur a confirmé sa clairance sanguine rapide ainsi qu'une fixation hépatique faible associée à une fixation élevée sur les tissus exprimant le PSMA <sup>(163)</sup>.



**Figure 23. Structure du vecteur HBED-CC-PSMA avec le chélateur et le site de liaison au PSMA**  
 (German Cancer Research Center : [www.dkfz.de/en/radiochemie/Projects/PSMA.html](http://www.dkfz.de/en/radiochemie/Projects/PSMA.html))

Dans une des premières études cliniques, Afshar-Oromieh et al <sup>(159)</sup> a injecté 120 MBq de <sup>68</sup>Ga-HBED-CC-PSMA à des patients en staging initial ou suspects de récurrence et a identifié les lésions de CaP chez 60% des patients avec un PSA < 2.2 ng/ml et chez 100 % des patients avec PSA > 2.2 ng/ml. Cette étude a également montré que la fixation tumorale restait stable entre 1h et 3h post injection (p.i.) mais que la fixation des tissus sains diminuait, ce qui permettait d'obtenir un meilleur ratio tumeur/bruit de fond à 3h p.i. Une sous-analyse observationnelle réalisée au cours de cette même étude a mis en évidence une gradation dans l'intensité de fixation des sites pathologiques : avec, par ordre décroissant, une fixation plus intense pour les lésions osseuses que pour les lésions ganglionnaires, les récurrences locales puis les lésions primitives.

##### 5. Le radioélément : le <sup>68</sup>Ga

Le Gallium 68 (<sup>68</sup>Ga) est un isotope du Gallium, avec une demi-vie de 68 min, qui se désintègre en Zinc 68 (<sup>68</sup>Zn) majoritairement par émission de positron (89% avec une E<sub>max</sub> =

1899 MeV et une  $E_{\text{moy}} = 836 \text{ keV}$ ) et minoritairement par capture électronique (10-12 %) et rayonnement gamma (< 3.5%) <sup>(164)</sup>. Le  $^{68}\text{Ga}$  est obtenu à partir d'un générateur au Germanium  $^{68}\text{Ge}$  ( $^{68}\text{Ge}$ ), élément père obtenu en cyclotron après bombardement d'une cible de  $^{69}\text{Ga}$  (Energie nécessaire : 30 MeV environ). Le  $^{68}\text{Ge}$  a une demi-vie de 270 jours et se désintègre en  $^{68}\text{Ga}$  par capture électronique (100%). Grâce à cette demi-vie longue, le générateur  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  peut être utilisé dans un service de médecine nucléaire pendant environ 1 an. L'association de ce type de générateur à un module de complexation sur le même site permet une flexibilité d'utilisation. La demi-vie du  $^{68}\text{Ga}$  permet de pouvoir réaliser l'injection et l'acquisition dans un délai « cliniquement » raisonnable ; elle présente aussi l'avantage de limiter l'irradiation au patient. Mais cette demi-vie de 68 min a néanmoins un inconvénient majeur : en effet, on vient de voir pour le vecteur HBED-CC-PSMA que les meilleures images sont obtenues 3h p.i., délai équivalent à presque 3 demi-vies du  $^{68}\text{Ga}$ , ce qui pourrait potentiellement poser le problème d'une activité résiduelle insuffisante pour obtenir une qualité d'image suffisante. Néanmoins, cela a peu d'impact en raison d'une clairance du traceur supérieure dans le tissu normal, par rapport à la tumeur, permettant in fine d'obtenir un meilleur ratio tumeur / bruit de fond donc un meilleur contraste. Par ailleurs, il est important de noter que le  $^{68}\text{Ga}$  est déjà utilisé depuis plusieurs années, complexé au chélateur DOTA, pour le diagnostic et le suivi des tumeurs neuro-endocrines.

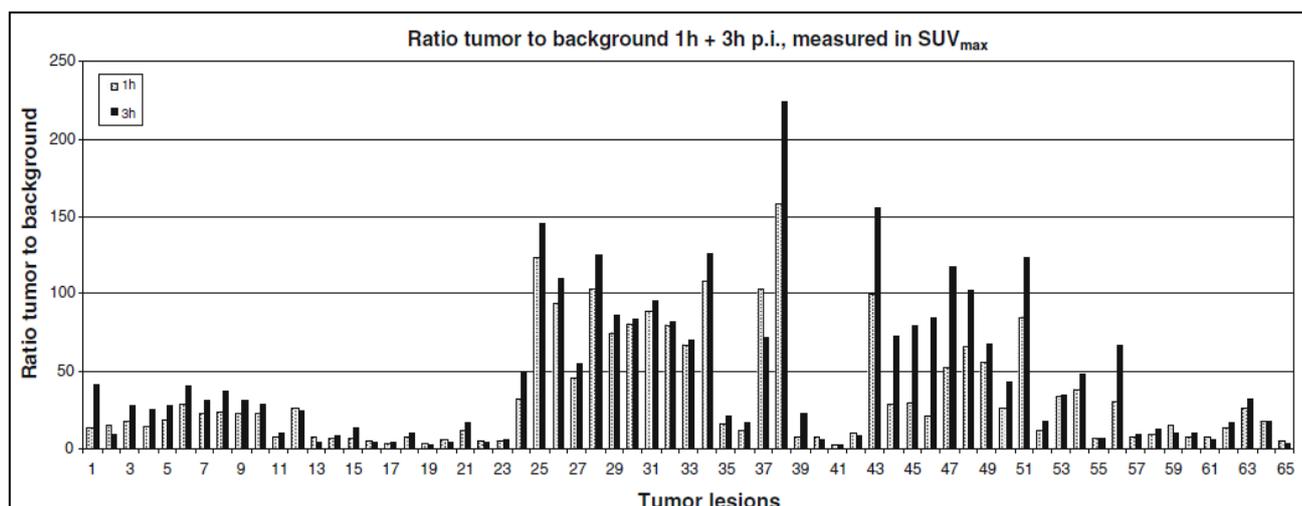
## 6. Le radiomarquage

Les générateurs sur le marché permettent désormais d'utiliser l'éluat obtenu tel quel (pour le marquage de trousseaux notamment), néanmoins certains procédés de préparation nécessitent de purifier l'éluat avant la réaction de marquage : soit par élution fractionnée soit par élution totale puis pré purification anionique et/ou cationique de l'éluat <sup>(165)</sup>. A titre d'exemple, le procédé de préparation mis en œuvre à l'ICO Gauducheau inclut une pré-purification de

l'éluat, ce qui permet de concentrer l'éluat, et contribue également à diminuer le taux de métaux résiduels (Fe, Zn...), ainsi que le taux de  $^{68}\text{Ge}$  contenus dans l'éluat. La pré-purification a donc également pour conséquence d'augmenter la pureté radionucléique de l'éluat. Concernant le marquage en lui-même, le gallium-68 ne peut être complexé par le chélateur (ou agent chélatant / ligand) que sous sa forme  $\text{Ga(III)}$ . Pour obtenir cette forme chimique il faut réaliser le marquage dans des conditions réactionnelles strictes, notamment un  $\text{pH} = 4.2$  <sup>(162, 163, 164)</sup> : en effet, en cas de  $\text{pH} < 3$ , le pourcentage d'incorporation est trop faible <sup>(164)</sup> car le Gallium sous forme  $(\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6)^{3+}$  est trop stable et également en raison de la protonation du chélateur ; en cas de  $\text{pH} > 5-7$ , il y a formation d'hydroxydes de gallium insolubles. Pour la gamme de  $\text{pH}$  entre 3 et 5, il faut trouver la juste valeur permettant à la fois une cinétique réactionnelle favorable (qui dépend du chélateur utilisé), une stabilité du complexe de  $\text{Ga}^{3+}$  (thermodynamique et inertie cinétique) et une stabilité du vecteur (qui peut être dégradé en cas de  $\text{pH}$  trop acide et/ou basique). Après avoir introduit le mélange réactionnel (vecteur couplé à l'agent chélatant, solution tampon et éluat de gallium-68) dans le flacon de réaction, celui-ci est incubé pendant environ 5 min à température ambiante ou à  $95^\circ\text{C}$ , en fonction du chélateur utilisé (sans différence significative en terme de pureté radiochimique :  $> 99\%$  pour les 2 méthodes <sup>(163)</sup>). Le mélange post-réactionnel est purifié en ligne (sur colonne de chromatographie en phase inverse) avant d'être dilué avec du  $\text{NaCl}$  0.9% et de subir une filtration stérilisante terminale. En fin de préparation, la pureté radiochimique est mesurée par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) de type chromatographie d'adsorption en phase inverse (RP-HPLC) <sup>(162, 163)</sup>. Après validation de la conformité des résultats de contrôle qualité, le produit fini peut être injecté en bolus IV.

## 7. Acquisition images et biodistribution du $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11

Acquisition images : dans le premier case-report publié en 2012 <sup>(159)</sup>, Afshar-Oromieh et al suggère l'intérêt de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA dans la détection des récives et des métastases de CaP en cas d'imagerie moléculaire « conventionnelle » négative. La première étude clinique réalisée en 2013 <sup>(159)</sup> chez 37 patients (n=65 lésions) suivis pour CaP et avec réascension du PSA (PSA médian : 3.3 ng/ml [0.01-148]) avait pour objectif d'étudier la biodistribution du PSMA mais aussi de déterminer le délai d'acquisition optimal pour la détection des lésions de récive. Les acquisitions, réalisées 1h et 3h p.i., montraient une stabilité de l'intensité de fixation dans la tumeur mais une discrète diminution de la fixation dans les tissus normaux, résultant donc en un ratio tumeur/bruit de fond plus favorable à 3h p.i. qu'à 1h p.i. (Figure 24). Ainsi, bien que toutes les lésions aient été détectées à 1h p.i., l'acquisition réalisée 3h p.i. pouvait améliorer la caractérisation d'une lésion douteuse à 1h p.i.



**Figure 24. Ratios tumeur/bruit de fond, à 1h et 3h p.i.** (Afshar-Oromieh et al, 2013).

Les recommandations récentes <sup>(165)</sup> reprennent comme standard l'acquisition 1h p.i., avec la possibilité de réaliser une acquisition plus tardive en cas de lésion douteuse. Concernant

l'activité injectée, dans l'étude d'Afshar-Oromieh et al <sup>(159)</sup>, l'activité médiane était de 120 MBq [52-212 MBq]. Actuellement l'activité recommandée se situe entre 1.8-2.2 MBq/kg (soit pour un patient « moyen » de 70 kg une activité injectée de 120-150 MBq), mais cette activité est encore débattue <sup>(165)</sup>. Pour optimiser l'interprétation, notamment dans les régions proches du système excréteur urinaire, il est également recommandé de bien hydrater les patients avant l'injection et d'utiliser un diurétique en l'absence de contre-indication (Furosémide 20 mg IV) juste avant ou juste après l'injection du radio pharmaceutique <sup>(166)</sup>. En effet, il a été mis en évidence dans les premières études, la présence d'un « halo » artéfactuel en région péri-rénale : il est lié à la forte fixation du <sup>68</sup>Ga-PSMA au parenchyme rénal ainsi qu'à une mise en défaut des algorithmes de reconstruction tomographiques itératifs, et empêche toute interprétation dans cette région. Cet artéfact est le plus souvent corrigé par l'utilisation de diurétique et par le positionnement des bras au-dessus de la tête lors de l'acquisition TEP/TDM. Le protocole d'acquisition recommande par ailleurs <sup>(165)</sup> une acquisition de la base du crâne jusqu'à mi-cuisses, en positionnant les bras au-dessus de la tête, en mode 3D, avec des steps de 3-4 min par lit, reconstruction avec et sans atténuation de correction, afin d'identifier d'éventuels artéfacts de sur-correction.

**Biodistribution** : Afshar-Oromieh et al a été le premier à montrer la distribution physiologique du <sup>68</sup>Ga-PSMA <sup>(159)</sup> qui se répartit au niveau des canaux lacrymaux, des glandes salivaires, des muqueuses nasales, du foie, de la rate, du tube digestif (duodénum, jéjunum ++) et des voies urinaires (Figure 25). Les auteurs de cette étude se sont également intéressés à la variation de la fixation entre les 2 acquisitions et ont montré que l'indice semi-quantitatif SUVmean est plus stable entre les 2 acquisitions que la SUVmax. Ils ont également mis en évidence une baisse significative de la SUVmean au niveau des parenchymes pulmonaires et splénique, mais aussi du bruit de fond vasculaire, du foie, du pancréas et des reins. Néanmoins, malgré la plus grande stabilité de la SUVmean entre les acquisitions, il est

recommandé l'utilisation de la SUVmax pour la semi-quantification au cours de l'interprétation, en raison de sa meilleure reproductibilité <sup>(167)</sup>.



**Figure 25. Biodistribution physiologique du <sup>68</sup>Ga-PSMA à 1h p.i.** (Afshar-Oromieh et al, 2013).

## 8. Dosimétrie

Le Ga-68 est un émetteur  $\beta^+$  dont l'énergie de rayonnement est très élevée puisque le  $\beta^+$  maximum est à 1899 keV et le  $\gamma$  à 1077 keV. Les principales données dosimétriques de patients publiées concernent majoritairement des temps de résidence calculés et des doses absorbées par les différents organes soumis aux rayonnements du <sup>68</sup>Ga. Ainsi, Herrmann et al <sup>(168)</sup> dans son étude sur le <sup>68</sup>Ga-PSMA-I&T a identifié le foie et les reins comme organes à risque (temps de résidence = 0.15 h et 0.14 h respectivement). La plus forte dose absorbée par unité d'activité (pour une injection standard de 150 MBq de <sup>68</sup>Ga-PSMA) était observée dans les reins ( $2.20e^{-01}$  mGy/MBq), suivis de la vessie ( $6.7e^{-02}$  mGy/MBq), de la rate ( $6.3e^{-02}$  mGy/MBq), des glandes salivaires ( $6.1e^{-02}$  mGy/MBq) et du foie ( $4.3e^{-02}$  mGy/MBq). Dans

une étude similaire sur le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, Pfob et al <sup>(169)</sup> a retrouvé des valeurs équivalentes de temps de résidence, mais avec des valeurs maximales retrouvées pour sa part dans le système excréteur urinaire et le foie. Concernant la dose absorbée par organe, ils retrouvent également les doses maximales pour la vessie ( $1.64\text{e}^{-01}$  mGy/MBq) et les reins ( $1.21\text{e}^{-01}$  mGy/MBq), puis la rate ( $4.13\text{e}^{-02}$  mGy/MBq) et le foie ( $2.07\text{e}^{-02}$  mGy/MBq). De manière plus globale, la dosimétrie d'un examen TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 est comparable à celle d'un TEP/TDM au PSMA-617 et au PSMA-I&T ; on obtient une valeur de dose efficace  $< 5$  mSv par examen <sup>(170)</sup>. En comparaison avec ces deux examens, la dose absorbée aux reins avec le PSMA-11 est moins importante bien que non significativement différente <sup>(169)</sup>. En comparaison avec les autres traceurs TEP utilisés dans l'imagerie du CaP ( $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -Choline et la  $^{18}\text{F}$ Choline), la dose efficace reçue pour cet examen est inférieure aux doses des autres examens <sup>(171, 172, 173)</sup>. Dans les guidelines publiées récemment, la dose effective moyenne est de 3 mSv pour une activité injectée de 150 MBq <sup>(165)</sup>. Peu d'études ont été réalisées sur les doses reçues par le personnel au moment de la synthèse et de l'injection d'un radiopharmaceutique marqué au Ga-68. A ce jour, il n'existe pas de publication spécifique dans la littérature sur la dosimétrie reçue par le personnel soignant impliqué lors de la TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA mais quelques études sur le  $^{68}\text{Ga}$  et le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC ou NOC. Breman et al <sup>(174)</sup> a mesuré le débit de dose aux doigts et aux mains au moment de l'injection d'une solution de Ga-68 en utilisant différentes épaisseurs de seringues et l'ajout ou non d'un protège-seringue en plastique. Avec le protège-seringue, la diminution dosimétrique observée au niveau des doigts et des mains est d'un facteur 75 au contact. Une étude <sup>(175)</sup> à propos du  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, a évalué la dose reçue par le personnel sans automates de synthèse. La dose moyenne absorbée par le bout des doigts de l'opérateur au cours de la procédure de synthèse variait de  $5,53 \pm 1,22$  mSv/GBq pour l'index gauche à  $0,43 \pm 0,08$  mSv/GBq pour le petit doigt. La réglementation au regard de la directive 96/29 EURATOM du conseil du 13 mai 1996 fixant les normes de bases relatives à la protection sanitaire des travailleurs contre

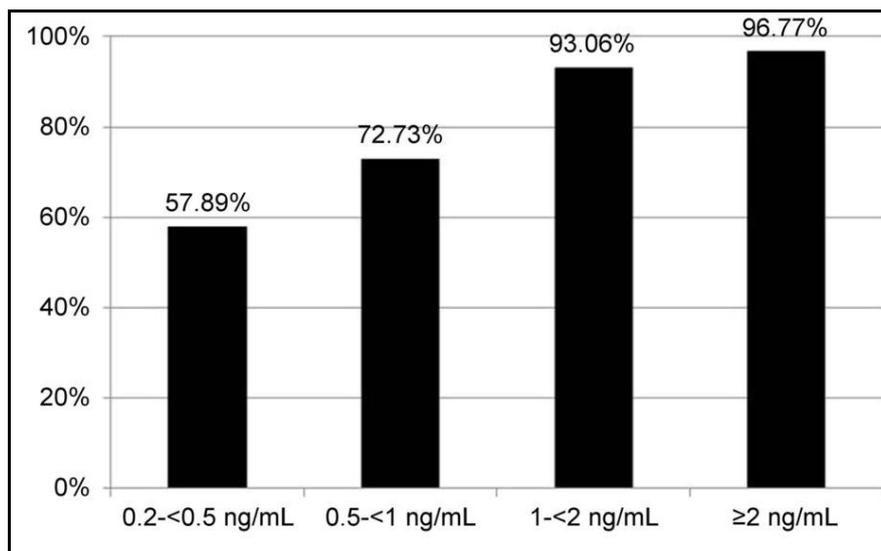
les dangers des rayonnements ionisants étant de 500 mSv par an pour un personnel de catégorie A, il était évident qu'il était nécessaire de s'équiper d'un automate de synthèse <sup>(176)</sup>. L'arrivée d'automates de synthèses a permis de gérer ce problème. En effet, ces appareils ont pris en charge toutes les étapes de la préparation, de l'élution du générateur jusqu'à la filtration du produit dans son conditionnement final. Une étude récente de Dwivedi et al <sup>(177)</sup>, sur la préparation de DOTA-NOC marqué au Ga-68 a montré que les doses moyennes reçues durant la synthèse sont à la base de l'annulaire gauche de  $3,02 \pm 1,01$  mSv et à la base de l'annulaire droit de  $1,96 \pm 0,86$  mSv. Pour les auteurs, les doses reçues par le personnel sont acceptables au regard de la directive.

Des mesures avaient déjà été réalisées à l'ICO René Gauducheau à Nantes lors des préparations de <sup>68</sup>Ga pour la complexation au DOTANOC (sur la base de 96 marquages / an, à raison de 2 patients par marquage) : une dose efficace de 45 µSv (soit < 2 % de la dose efficace annuelle de 3 mSv/an) au corps entier et de 16 mSv aux extrémités (soit 9% de la dose équivalent extrémités annuelle) avaient alors été extrapolées.

#### 9. Premières études sur le <sup>68</sup>Ga-PSMA dans la suspicion de récurrence

Plusieurs études se sont intéressées au rôle du <sup>68</sup>Ga-PSMA dans le diagnostic de la récurrence de CaP. Le principal apport de cette imagerie par rapport aux autres traceurs TEP déjà utilisés, est d'avoir une bien meilleure sensibilité de détection des lésions pour des taux de PSA très bas par rapport aux performances des autres traceurs (notamment la <sup>11</sup>C-Choline et la <sup>18</sup>FCholine). Ainsi, Afshar-Oromieh et al <sup>(159)</sup> dans une étude rétrospective a identifié les lésions de récurrence chez 60% des patients avec un PSA < 2.2 ng/ml et chez 100% des patients en cas de PSA > 2.2 ng/ml. Parmi les 65 lésions, toutes étaient visibles à 1h p.i. et à 3h p.i. ; avec des valeurs de SUVmax qui augmentaient entre les deux acquisitions sur 44 lésions mais restaient stables pour 15 d'entre elles voire décroissaient pour 6 lésions. Afshar-Oromieh a

également comparé les performances de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA versus  $^{18}\text{F}$ -Choline chez 37 patients en récurrence avec un PSA moyen = 11.1 ng/ml [0.01-116 ng/ml] <sup>(178)</sup>. Les résultats de cette étude rétrospective montrent un plus grand nombre de lésions détectées avec le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA (78 lésions chez 32 patients vs 56 lésions chez 26 patients,  $p=0.04$ ), associé au fait essentiel que toutes les lésions identifiées avec la  $^{18}\text{F}$ -Choline l'étaient aussi avec le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA. De plus, pour un PSA < 2.82 ng/ml, le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA retrouvait des lésions chez 69% des patients versus 44 % pour la  $^{18}\text{F}$ -Choline ; et pour un taux de PSA > 2.82 ng/ml ce chiffre passait à 100% des patients pour le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA vs 91% pour la  $^{18}\text{F}$ -Choline. Concernant le ratio tumeur/bruit de fond, les auteurs ont montré qu'il était significativement plus élevé d'au moins 10% pour 95% des lésions (74/78 lésions) vues avec le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA par rapport à la  $^{18}\text{F}$ -Choline ( $p<0.001$ ), avec des différences plus marquées sur les métastases ganglionnaires et osseuses. De la même façon, Morigi et al <sup>(179)</sup> a comparé, de façon prospective, ces deux traceurs chez 38 patients (dont 34 traités par PT et 4 par RT à visée curative) avec un PSA moyen = 1.74 ng/ml. Sur les 26 examens positifs (68%), quatorze (54%) étaient uniquement positifs sur le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA et un seul (4%) uniquement positif avec la  $^{18}\text{F}$ -Choline. Pour les patients avec un taux de PSA < 0.5 ng/ml, les lésions étaient identifiées dans 50% des cas avec le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA versus 12.5% avec la  $^{18}\text{F}$ -Choline ; et pour les taux de PSA > 2 ng/ml, le taux de détection passait à 86% pour le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA et 57% pour la  $^{18}\text{F}$ -Choline. En analyse par lésion, le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA détectait significativement plus de lésions que la  $^{18}\text{F}$ -Choline (59 versus 29,  $p < 0.001$ ). Dans cette étude on retrouve également un ratio tumeur/bruit de fond plus favorable pour le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA : 28.6 versus 9.4 pour la Choline ( $p < 0.001$ ). Eiber et al <sup>(180)</sup> a étudié de façon rétrospective le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 chez 248 patients en récurrence biologique après PT avec un PSA médian à 1.99 ng/ml [0.2-59.4 ng/ml]. Au moins une lésion a été retrouvée chez 222 d'entre eux (89.5%) avec un taux de détection linéairement corrélé au taux de PSA (Figure 26).



**Figure 26. Taux de détection des lésions de récurrence de CaP en fonction du taux de PSA (Eiber et al, 2015).**

De plus, un nombre important de lésions ont été retrouvées chez les patients avec un taux de PSA très faible (<0.5 ng/ml : 11/19 lésions soit 57.9%). Les auteurs ont également suggéré une tendance à une corrélation entre le taux de détection et la vélocité du PSA (sans atteindre la significativité), mais aucune corrélation n'a pu être montrée avec le PSADT. Enfin, l'étude rétrospective de Ceci et al <sup>(181)</sup> s'est intéressée aux facteurs prédictifs de positivité de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA chez 74 patients avec un PSA médian à 1.7 ng/ml [0.2-32.2 ng/ml]. Il a identifié qu'un seuil de PSA = 0.83 ng/ml et un temps de doublement de 6.5 mois étaient des valeurs seuils permettant d'avoir la plus forte probabilité d'un examen positif. Ainsi, l'ensemble de ces études montrent une meilleure sensibilité de détection des lésions de récurrence pour des taux de PSA faibles avec le <sup>68</sup>Ga-PSMA, comparé aux autres traceurs TEP utilisés jusqu'alors.

#### 10. Critères d'interprétation proposés

Devant ces résultats prometteurs et donc encourageants, il a été proposé des critères d'interprétation de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA. Notamment, Rauscher et al <sup>(182)</sup> a proposé, dans son étude rétrospective, une échelle d'interprétation visuelle en 5 points :

1. Fixation lésion focale et > fixation du foie => atteinte tumorale certaine.

2. Fixation foie > fixation lésion > fixation bruit de fond vasculaire environnant  
=> atteinte tumorale probable.

3. Bruit de fond vasculaire > Fixation lésion > fixation musculaire  
environnante => caractère équivoque.

4. Fixation lésion = fixation musculaire => caractère probablement bénin.

5. Absence de fixation => caractère bénin.

Cette échelle, utilisée dans cette étude comparative à l'imagerie morphologique, avait comme gold standard l'analyse histopathologique. Elle a montré une spécificité de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA de 97.3 % (versus 99% pour l'imagerie morphologique) avec une sensibilité de détection des métastases ganglionnaires de 77.9% (versus 26.9% pour l'imagerie morphologique). La valeur prédictive était de 94.7% pour la TEP/TDM versus 94.6% pour l'imagerie morphologique, pour une précision diagnostique finale de 89.9% pour la TEP/TDM versus 71.9% pour l'imagerie morphologique. Cette échelle d'interprétation reste encore à valider sur de grandes études prospectives.

## **IV) L'étude clinique nantaise**

### 1) Schéma de l'étude

Notre étude d'imagerie prospective et multicentrique, a pour but de déterminer l'apport de la TEP-TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 pour la détection des récidives occultes des cancers de la prostate, c'est-à-dire sur une élévation plasmatique du PSA, alors que les examens d'imagerie dits « conventionnels » (IRM abdomino-pelvienne, scintigraphie osseuse aux biphosphonates technétiés) sont négatifs. Les inclusions dans le protocole ont débuté en Mars 2017 pour des premières acquisitions réalisées en Avril 2017. Le schéma du protocole d'imagerie ainsi que de l'étude d'impact de nouvel examen (Figure 27) reprend les différentes étapes suivies par le patient avec le médecin oncologue et le service de médecine nucléaire.

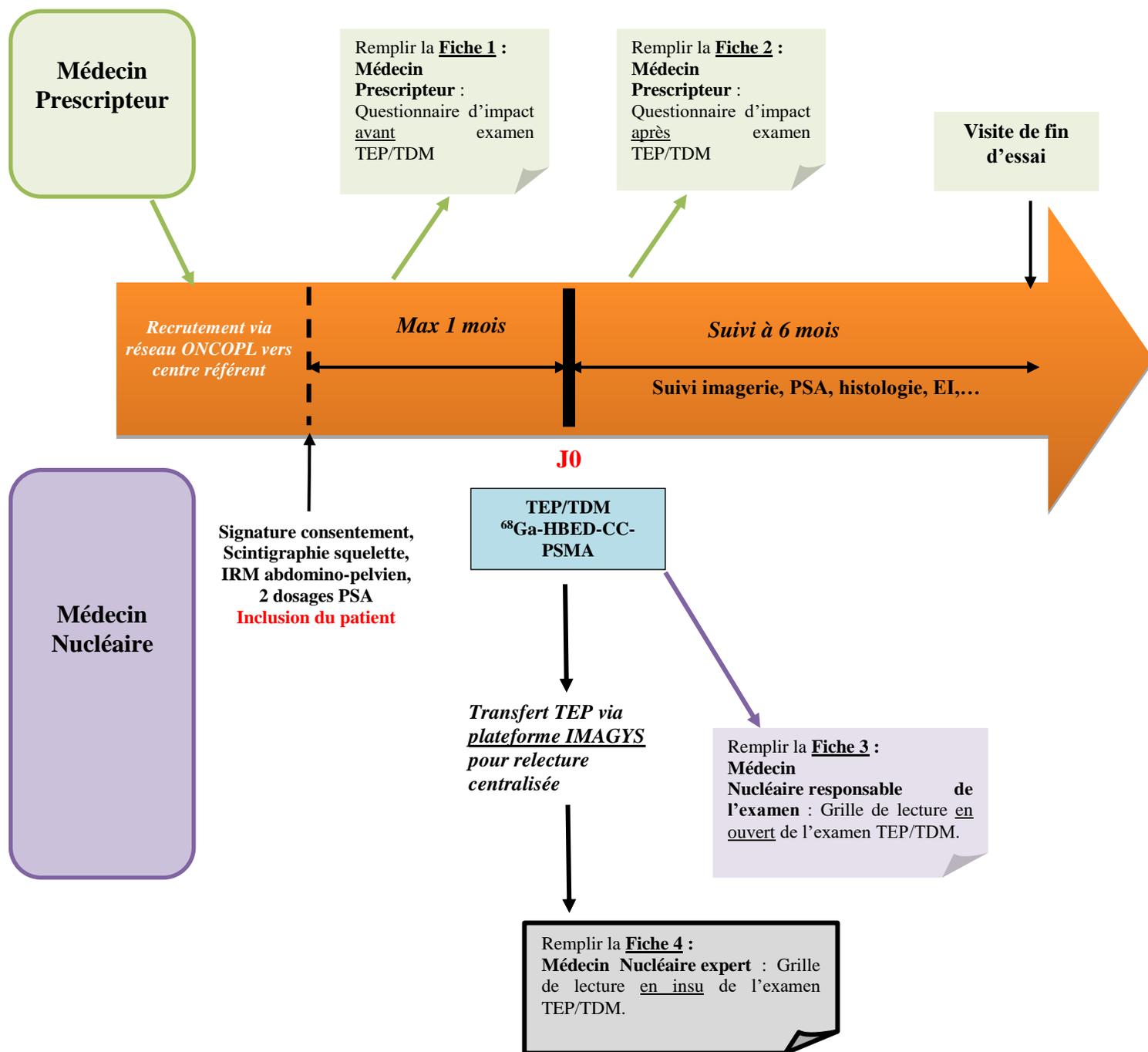


Figure 27. Schéma général de l'étude

## 2) Sélection des patients

L'étude doit inclure 130 patients ; le travail présenté ici s'intéresse aux 22 premiers patients.

Les critères d'inclusion et de non inclusion sont vérifiés au cours de chaque consultation

d'inclusion. Le délai entre l'inclusion et l'imagerie par la TEP-TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 ne doit pas dépasser 1 mois.

Critères d'inclusion :

- Age supérieur à 18 ans,
- Cancer de la prostate prouvé histologiquement,
- Patient traité de façon radicale (=PT), avec une diminution significative de la concentration plasmatique de PSA en fin de traitement (=PSA indosable),
- Récidive biologique documentée par des résultats anormaux lors de 2 dosages de la concentration plasmatique de PSA dans le même laboratoire,
- Valeurs de concentration plasmatique de PSA au cours des 3 mois précédant J0: compris entre 0.05 ng/ml < PSA < 1.5 ng/ml,
- Bilan d'imagerie conventionnelle déjà réalisé, comportant au moins une scintigraphie du squelette optimisée avec une TEMP/TDM thoraco-abdomino-pelvienne et une IRM abdomino-pelvienne (ou TDM abdomino-pelvienne si contre-indication à l'IRM) datant de moins de 6 semaines. Tous ces examens doivent avoir été interprétés comme « négatifs » ou « douteux » (sans aspect « évocateur » ni « suspect » de malignité),
- Karnofsky  $\geq$  70 ou ECOG 0-1,
- Espérance de vie d'au moins 6 mois,
- Le patient a donné son consentement écrit,
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale.

Critères de non inclusion :

- Autre affection cancéreuse évolutive, à l'exception des cancers basocellulaires,
- Affection inflammatoire aiguë,
- Mise en place de traitement (par exemple : chimiothérapie) ou changement de

traitement (p.e: hormonothérapie) depuis la réalisation de la scintigraphie osseuse, de l'IRM abdomino-pelvienne ou du dernier dosage sérique de PSA,

- RT, chimiothérapie ou autre traitement anti-tumoral pendant les 6 semaines précédant la TEP,
- Agitation; impossibilité de tenir allongé immobile au moins 1 heure, ou claustrophobie connus,
- Mauvaise compliance prévisible ou impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques,
- Incapacité intellectuelle à signer le consentement éclairé,
- Personnes privées de liberté ou sous tutelle (y compris la curatelle).

### 3) Objectifs et critères de jugement de l'étude

Objectifs de l'étude : l'objectif principal de l'étude est de déterminer la valeur ajoutée de la TEP-TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 en termes de sensibilité de détection des localisations de récurrence du CaP, suspectée biologiquement sur l'élévation de la concentration plasmatique du PSA, alors que les autres examens d'imagerie conventionnels sont négatifs ou douteux (situation de récurrence occulte).

Plusieurs objectifs secondaires seront aussi étudiés au cours de cette étude :

- Evaluation de l'impact clinique de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 au sein des examens d'imagerie par le taux de modification de l'attitude thérapeutique prévue au préalable,
- Evaluation de la pertinence des décisions prises au vu de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11,

- Détermination de la valeur ajoutée de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 en termes de spécificité et de valeurs prédictives pour la détection des localisations secondaires. Cette détermination se fera en analyse « par patient » et en analyse « par lésion »,

- Détermination de la valeur ajoutée de la 2<sup>ème</sup> TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (2h après l'injection du radiopharmaceutique) en termes de spécificité et de valeurs prédictives pour la détection des localisations secondaires par rapport à la valeur ajoutée de la 1<sup>ère</sup> acquisition TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11. Cette détermination se fera en analyse « par patient » et en analyse « par lésion ».

- Confirmation de la parfaite tolérance du  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

Critères de jugement de l'étude : Le critère d'évaluation principal (CEP) est la sensibilité de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 pour la détection des localisations de récurrence du cancer de la prostate. Cette détermination se fera en analyse « par patient » et « par lésion » par référence au gold standard qui sera obtenu à partir des données de l'histologie et/ou d'un suivi d'imagerie et d'évolution du PSA d'au moins 6 mois (critères RECIST 1.1 en Annexe 5).

Concernant les critères de jugement secondaires, les valeurs ajoutées des 2 acquisitions TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (1h et 2h p.i.) en termes de spécificité et de valeur prédictive pour la détection des localisations de récurrence du cancer de la prostate seront déterminées et comparées statistiquement en analyse « par patient » et en analyse « par lésion » lorsque le site est évaluable, par référence (gold standard) aux données de l'histologie et/ou d'un suivi d'imagerie et d'évolution du PSA d'au moins 6 mois (critères RECIST 1.1).

#### 4) Patients et Méthodes

Patients : notre analyse des premiers résultats a porté sur les 22 premiers patients ayant bénéficié la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 entre Avril et Mai 2017. Tous les patients inclus ont donné leur consentement écrit. Le taux de PSA au moment de l'examen était disponible

chez l'ensemble des patients et la récurrence biologique a été confirmée sur 2 dosages anormaux du PSA. Les valeurs de PSA ont été analysées sans stratification puis en stratifiant les valeurs en quatre sous-groupes :  $PSA < 0.1$  ng/ml ;  $0.1 < PSA < 0.50$  ;  $0.50 \leq PSA < 1$  et  $PSA > 1$  ng/ml. La vélocité (vél) du PSA a été analysée sans stratification puis en stratifiant les valeurs en quatre sous-groupes :  $vél < 0.05$  ng/ml/mois ;  $0.05 < vél < 0.10$  ;  $0.10 < vél < 0.50$  ;  $vél > 0.50$  ng/ml/mois.

La synthèse du  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 a été effectuée avec l'automate de synthèse de Eckert-Ziegler à partir du PSMA-11 sous forme GMP et du  $^{68}\text{Ga}$  fourni grâce à un générateur de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  ayant l'AMM (n° 34009 550 052 4 7) par CYCLOPHARMA. Le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 a été injecté au patient, non à jeûn, par voie intraveineuse, en prenant soin de ne pas entraîner d'extrasation du produit. La dose injectée médiane a été de 158 MBq [133 – 174]. L'activité injectée prévue dans le protocole était de 3 MBq/kg avec une activité maximale théorique de 150 MBq.

Pour les caractéristiques pré-tests, le nomogramme de Kattan et Scardino a été appliqué à chacun des 22 patients afin d'évaluer la probabilité au diagnostic de survie sans récurrence dans les 5 ans qui suivent la prise en charge chirurgicale initiale, les patients ayant tous bénéficié d'une PT. Concernant l'impact thérapeutique, la prise en charge prévue avant l'examen a été demandée systématiquement aux médecins responsables des patients (urologues, oncologues, radiothérapeutes) puis à la suite de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, la prise en charge finalement retenue a été collectée.

Interprétation : la relecture des examens a été systématiquement réalisée par deux médecins spécialistes en médecine nucléaire. Dans le cadre de l'essai, la relecture centralisée des 130 examens via la plateforme Imagys du labex Iron est prévue.

Devant l'absence d'échelle d'interprétation validée, les examens ont été interprétés selon une échelle à 3 niveaux : négatif, douteux et positif. Une lésion était considérée comme positive lorsque l'intensité de fixation était supérieure au bruit de fond environnant, avec une

majoration (ou a minima une stabilité) de la fixation sur l'acquisition tardive. Une lésion était considérée comme douteuse en cas de fixation équivoque, sans majoration sur l'acquisition tardive mais restant discrètement supérieure au bruit de fond environnant. Un des pièges majeurs de l'interprétation de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 est la présence fréquente d'une fixation ganglionnaire cœliaque ou stellaire, unilatérale ou bilatérale, caractérisée comme non spécifique mais pouvant être considérée comme douteuse voire suspecte (risque de faux positifs) <sup>(183, 184)</sup>. En effet, les ganglions cœliaques sont les formations ganglionnaires les plus volumineuses du système nerveux autonome et il est fréquent d'observer une fixation modérée voire importante en regard de ces formations. Nous avons donc évalué dans notre étude le nombre de patients présentant une fixation ganglionnaire de la région cœliaque ainsi que de la région stellaire, et leur caractère unilatéral ou bilatéral.

Protocole acquisition : Les images ont été réalisées 60 min après l'injection du  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 en une acquisition corps entier de 20-30 minutes, en décubitus dorsal, les bras le long du corps. L'imagerie a été complétée 2 heures après l'injection et après obtention d'une miction, par une 2<sup>ème</sup> acquisition « corps entier », de réalisation identique à la précédente et de même durée. Les images TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 ont été réalisées sur des machines Siemens BiographmCT 40 (Siemens HealthcareMolecular Imaging USA, Inc.) ou Siemens BiographmCT 64 (Siemens HealthcareMolecular Imaging USA, Inc.). Le champ d'acquisition s'étendait du haut du crâne jusqu'à mi-cuisse, avec une acquisition TDM initiale sans injection de produit de contraste : auto mA selon le poids du patient ; 80-140 kV ; épaisseur coupe = 3 mm, sans injection de produit de contraste iodé. Immédiatement après le scanner, l'acquisition tridimensionnelle TEP (détecteurs LSO) recouvrant le champ d'exploration de la TDM a été réalisée, avec une durée de 3 min par pas. Les images ont été reconstruites par une reconstruction itérative de type OP-OSEM-PSF-TOF avec 3 itérations et

21 sous-ensembles associées avec un filtre Gaussien 3D (FWHM 2 mm). Pendant l'acquisition TEP/TDM, les patients respiraient spontanément.

### Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et leur écart-type et/ou leur médiane et extrêmes ou intervalles interquartiles (IQR). Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence de leurs modalités respectives. Les groupes d'intérêt ont été comparés par le test de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives. Les corrélations entre variables quantitatives ont été calculées par le test de Spearman.

### Dosimétrie du personnel

Concernant notre étude, trois mesures dosimétriques aux extrémités chez le personnel participant au protocole de recherche (manipulateur en électro-radiologie et radiopharmacien) ont été réalisées. L'ensemble des étapes de la procédure ont été mesurées : mise en place du générateur  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , contrôle de qualité de l'éluat, prélèvement des seringues (pour 2 patients), injection des 2 patients, comptages des filtres et des seringues post-injection et l'ensemencement pour le contrôle bactériologique du radiopharmaceutique. Une sonde électronique a été placée sur la face palmaire de la 3<sup>ème</sup> phalange du majeur car déterminée comme un bon compromis entre la mesure de l'exposition maximale et l'ergonomie des gestes.

## 5) Résultats

Caractéristiques générales des patients (Tableau 2): Les caractéristiques générales des 22 patients inclus dans l'étude sont résumées dans le tableau 1. Au cours de l'étude, 24 patients ont été screenés, mais l'IRM pelvienne a mis en évidence une lésion de la loge de prostatectomie chez un patient et la scintigraphie osseuse a permis de visualiser des lésions

osseuses chez un autre patient : ces deux patients n'ont donc pas été inclus dans l'étude (2/24 soit 8.3% de détection avec l'imagerie conventionnelle). Sur les 22 patients, 100% ont bénéficié d'une PT et 68% (15/22) ont eu une RT adjuvante en prise en charge initiale.

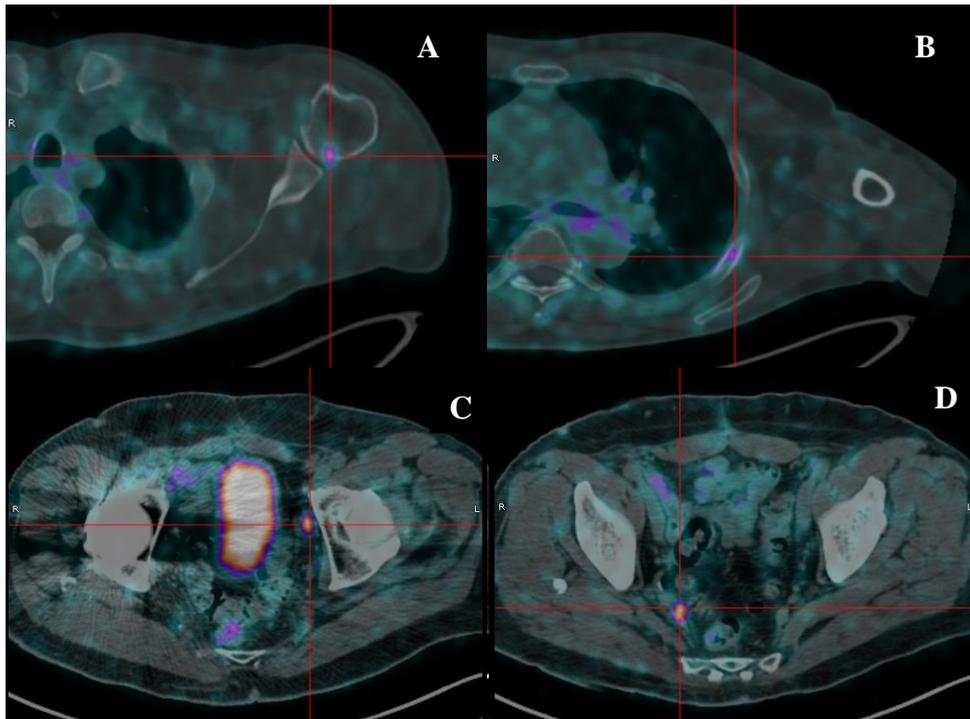
<i>CARACTERISTIQUES POPULATION</i>	<i>VALEURS</i>
<b>Age lors de la TEP/TDM 68Ga-PSMA-11 (années)</b>	
Moyen	67.9
Médian [range]	68 [58 – 77]
<b>Activité injectée (MBq)</b>	
Moyenne	157.9
Médiane [range]	158 [133 – 174]
<b>Score de Gleason</b>	
6	1/22 (4%)
7	16 (73 %)
Dont 3 + 4	11 (50 %)
Dont 4 + 3	5 (23 %)
8	3 (14 %)
9	2 (9 %)
<b>PSA lors de la TEP/TDM 68Ga-PSMA-11 (ng/ml)</b>	
Moyen	0.702
Médian [range]	0.57 [0.089 – 1.58]
<b>Chirurgie</b>	
Oui (%)	22 (100 %)
Non (%)	0 (0 %)
<b>Radiothérapie</b>	
Oui (%)	15 (68 %)
Non (%)	7 (32 %)
<b>PSADT (mois)</b>	
Moyen	18.6
Médian	5.9
1 – < 6 (n ; %)	11 (50 %)
6 – 12 (n ; %)	2 (9 %)
≥ 12 (n ; %)	7 (32 %)
Indéterminé (n ; %)	2 (9 %)
<b>Vélocité (ng/ml/mois)</b>	
< 0.5	16 (73 %)
0.5 - < 1	3 (14 %)
≥ 1	2 (9 %)
Non calculable	1 (4 %)
<b>Probabilité au diagnostic de survie sans récurrence à 5 ans (Nomogramme Kattan et Scardino) (en %)</b>	
0 – < 25	13 (59 %)
25 – < 50	3 (14 %)
50 – < 75	2 (9 %)
75 – 100	0

**Tableau 2. Caractéristiques générales des patients inclus dans l'analyse**

Seuls 4 des 22 patients (18%) avaient reçu un traitement par hormonothérapie au cours de leur prise en charge.

La moyenne du taux de PSA avant la PT était de 8.03 ng/ml, avec des valeurs variant de 3.4 ng/ml à 30 ng/ml. Les valeurs de PSA étaient toutes indétectables après PT ou après RT associée. Concernant la cinétique du PSA au moment de la récurrence, le PSADT médian était de 5.9 mois [1.4 – 149.6 mois] et la vélocité médiane était de 0.02 ng/ml/mois [0 – 0.51 ng/ml/mois]. La valeur médiane des PSA au moment de l'examen était de 0.575 ng/ml [0.089 – 1.58 ng/ml]. Les probabilités de survie sans récurrence à 5 ans calculées, au diagnostic, selon le Nomogramme de Kattan et Scardino variaient d'environ 5% à 68% (Voir Tableau 1). Concernant l'exactitude prédictive de ce nomogramme : parmi les 3 patients négatifs sur la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11, les probabilités de récurrence étaient de 7.5% et 68% (une donnée étant manquante pour le calcul du 3<sup>ème</sup> patient). La majorité des patients ayant une lésion de récurrence sur l'examen (12/19) avaient une probabilité de récurrence à 5 ans < 25% selon le nomogramme au diagnostic.

Description des lésions : La TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 a permis de retrouver au moins une lésion suspecte de récurrence chez 19/22 patients (86%). Il a été retrouvé quatre lésions suspectes chez 2 patients (Figure 28), trois lésions chez 1 patient, deux lésions chez 2 patients et dans la majorité des cas (soit 14 patients), il n'a été mis en évidence qu'une seule lésion suspecte. Ainsi, trois examens étaient négatifs. Pour les 30 fixations retrouvées, une seule était douteuse sur les acquisitions précoces et tardives : il s'agissait d'une fixation osseuse de l'épine iliaque antéro-supérieure gauche (Figure 29), qui a par la suite été biopsiée, et pour laquelle l'analyse anatomo-pathologique a été négative. Une seule lésion osseuse costale apparaissait positive sur l'acquisition précoce (SUVmax = 4.7) mais présentait une cinétique de fixation décroissante (SUVmax = 4.36 au temps tardif).

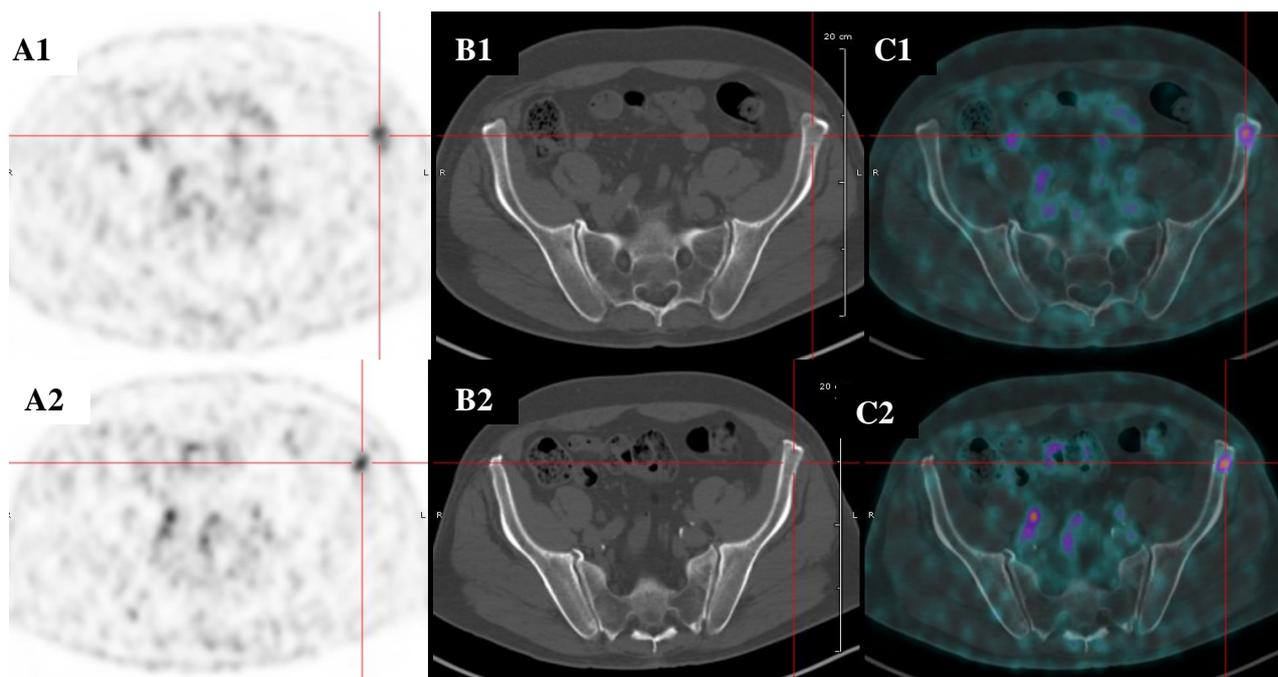


**Figure 28. Images de fusion TEP/TDM montrant, chez le même patient, deux lésions osseuses : humérale gauche (A) et de l'arc moyen de la 5<sup>ème</sup> cote gauche (B) ainsi que deux lésions ganglionnaires : ilio-obturatrice gauche (C) et iliaque interne droite (D).**

Les 29 lésions retrouvées étaient réparties comme suit :

- 21 lésions ganglionnaires (72%) : 14 pelviennes (48%) et 7 extra-pelviennes (24%), dont 6 lésions rétro péritonéales et 1 rétro œsophagienne,
- 6 lésions osseuses (21%) dont 4 lésions costales,
- 2 lésions de la loge de prostatectomie (7%).

Parmi les 19 patients positifs, 2 (10%) avaient une récurrence unique de la loge de prostatectomie, 2 (10%) avaient une récurrence osseuse unique et 10 (53%) avaient une récurrence ganglionnaire unique (dont 8 en région pelvienne soit 43%). Deux patients (11%) avaient une récurrence ganglionnaire multiple et les 3 autres (16%) avaient une récurrence à la fois ganglionnaire et osseuse.



**Figure 29. Images de TEP (A1, A2), de TDM (B1, B2) et de fusion TEP/TDM (C1, C2) de la fixation osseuse de l'épine iliaque antéro-supérieure gauche au temps précoce (A1, B1, C1) avec SUVmax = 4.7 et au temps tardif (A2, B2, C2) avec SUVmax = 4.36.**

Les lésions ganglionnaires mesurables étaient toutes infra centimétriques, donc ne pouvant pas être retenues comme pathologiques selon les critères RECIST 1.1, et avec un diamètre médian de 6 mm [3–9 mm]. Les lésions osseuses mises en évidence sur la TEP/TDM n'avaient pas de traduction significative sur l'imagerie TDM seule.

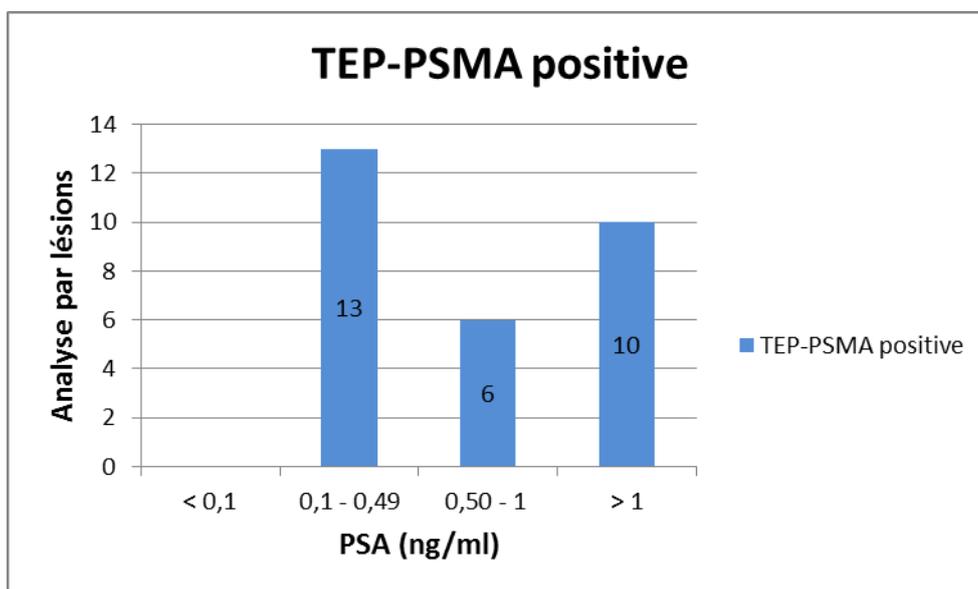
Concernant les trois patients négatifs, leurs taux de PSA avant la TEP/TDM étaient de 0.089, 0.24 et 0.79. Ils avaient été pris en charge respectivement par chirurgie, par chirurgie associée à de la RT et enfin par chirurgie puis RT et hormonothérapie. Leurs scores de Gleason s'étendaient de 6 à 8.

#### Taux de détection en fonction du PSA

La TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 retrouvait au moins une lésion suspecte chez 19 des 22 patients analysés, soit un taux de détection global de 86%.

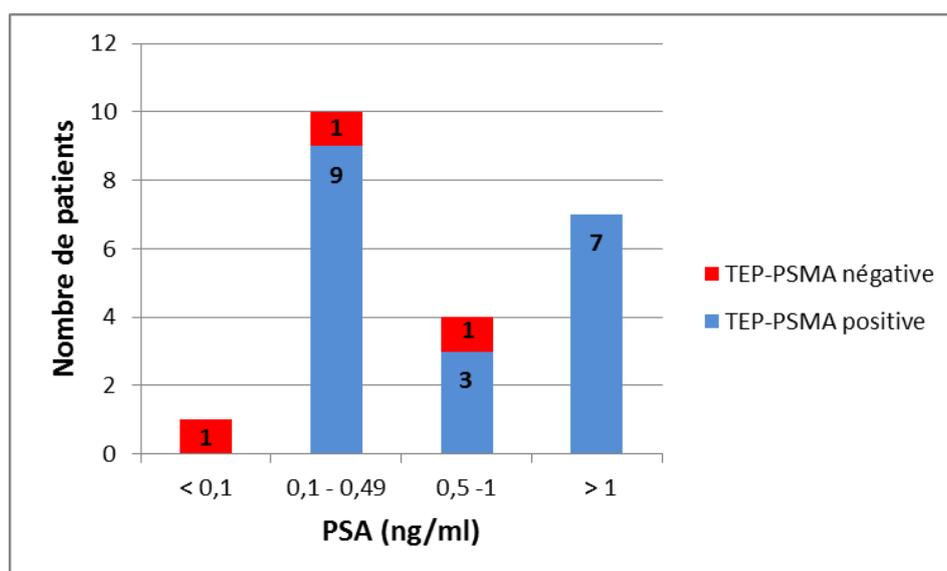
En analyse par lésion (Figure 30) on a retrouvé 13 lésions chez 10 patients ayant un taux de PSA entre 0.1 ng/ml et 0.49 ng/ml ; six lésions pour les 4 patients ayant un PSA compris entre

0.50 ng/ml et 1 ng/ml et enfin 10 lésions pour les 7 patients ayant un PSA > 1 ng/ml. Il n'a pas été détecté de lésion chez le patient avec un PSA < 0.1 ng/ml.

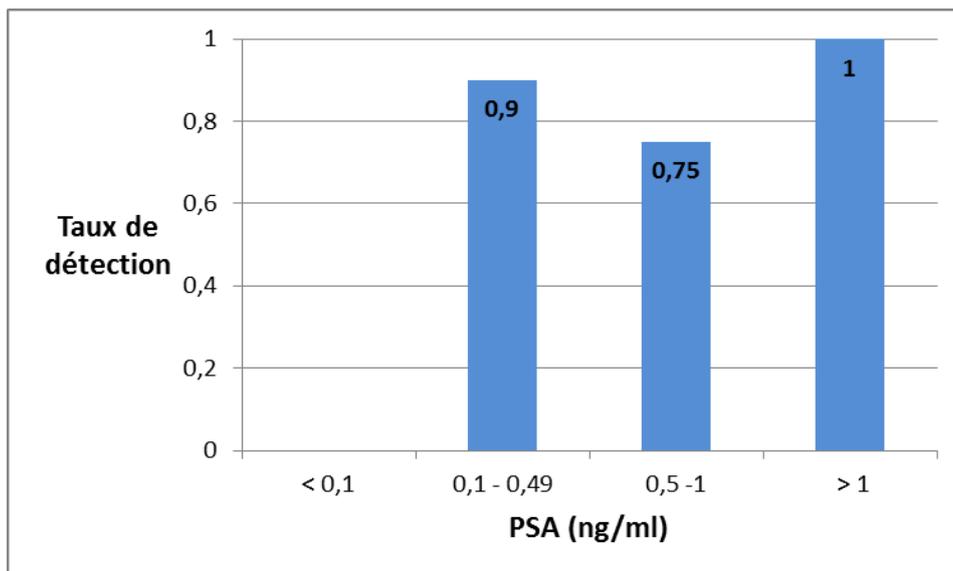


**Figure 30. Analyse par lésions détectées en fonction du PSA.**

L'analyse par patient (Figures 31a et 31b) a montré une sensibilité excellente, même pour des valeurs de PSA faibles : en effet, on a retrouvé au minimum une lésion suspecte chez 90% des patients avec un PSA compris entre 0.1 ng/ml et 0.49 ng/ml et chez 100% des patients avec un PSA > 1 ng/ml.



**Figure 31a. Analyse par patient du nombre d'examens positifs en fonction du taux de PSA.**



**Figure 31b. Analyse par patient de l'efficacité de détection de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 en fonction du PSA.**

Seul le patient avec un PSA < 0.1 ng/ml était négatif (PSA = 0.089 ng/ml) en TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

Concernant l'analyse statistique des résultats de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, il n'existait pas de corrélation significative entre les scores de Gleason (Gleason 7 versus 8 versus 9) et la positivité de la TEP/TDM ( $p = 0.11$ ). L'analyse s'intéressant au score de Gleason 7 (3+4) versus 7 (4+3) versus 8 versus 9 et à la positivité de la TEP/TDM ( $p = 0.055$ ) a montré une tendance à avoir une TEP/TDM positive pour des scores de Gleason élevés. Il n'a pas été montré de corrélation entre les résultats de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 et le temps de doublement d'une part ( $p = 0.84$ ) ainsi que la vélocité d'autre part ( $p = 0.68$ ).

#### Analyse semi quantitative

Les résultats de l'analyse statistique concernant les données semi-quantitatives de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 ont montré une corrélation positive significative entre le taux de PSA au moment de l'examen et les valeurs de SUVmax au temps précoce ( $p = 0.0424$ ) : plus le taux de PSA au moment de l'examen était élevé, plus la valeur de SUVmax précoce

était élevée. Le patient qui présentait un taux de PSA lors de la TEP/TDM de 1.58 ng/ml (taux le plus élevé de la série), avait la SUVmax précoce la plus élevée (SUVmax = 28.05). La médiane des SUVmax précoce était de 6.95 [2.91 – 28.05]. Cette corrélation perdait sa significativité en cas d'analyse par sous-groupes en fonction du taux de PSA (Figures 30 et 31) ( $p = 0.11$ ). On retrouvait également une corrélation positive significative entre les valeurs de SUVmax précoce et la vélocité du PSA stratifiée en 4 groupes ( $p = 0.04$ ). On ne retrouvait pas de corrélation significative entre les valeurs de SUVmax précoce et le temps de doublement du PSA d'une part ( $p = 0.41$ ) ni entre la SUVmax précoce et les scores de Gleason d'autre part ( $p = 0.16$ ).

Concernant les valeurs de SUVmax au temps tardif, la SUVmax médiane était de 8.425 [4.36 – 40.98]. Il existait une corrélation positive significative avec les différents scores de Gleason, que ce soit avec les scores de Gleason 7 versus 8 versus 9 ( $p = 0.01$ ) ou en scindant les Gleason 7 (3+4) versus 7 (4+3) versus 8 versus 9 ( $p = 0.03$ ). On mettait aussi en évidence une corrélation positive entre les valeurs de SUVmax tardive et la vélocité lorsque celle-ci était étudiée en sous-groupes ( $p = 0.017$ ). Les analyses de corrélation étaient négatives concernant les valeurs de SUVmax tardif et les taux de PSA lors de la TEP/TDM d'une part ( $p = 0.29$ ), ainsi que la SUVmax tardive et le temps de doublement d'autre part ( $p = 0.53$ ).

En termes d'analyse cinétique, sur les 29 lésions détectées, 18 présentaient une cinétique progressive de la fixation, avec des valeurs de SUVmax tardives supérieures aux SUVmax précoces, alors que 6 présentaient des SUVmax décroissantes entre les temps précoces et tardifs. Enfin cinq lésions (soit  $n = 2$  patients) n'ont pas pu être analysées aux deux temps prévus dans le protocole en raison d'un problème technique survenu au cours de l'acquisition précoce : ces lésions n'ont donc été analysées qu'au temps tardif. L'analyse cinétique a également permis de rendre non spécifiques des foyers de fixations ganglionnaires au temps précoce, qui disparaissaient sur l'acquisition tardive.

### Ganglions cœliaques et stellaires

Concernant la détection de ganglions cœliaques, notre étude n'a pas retrouvé de fixation ganglionnaire cœliaque chez 7 patients (32%) mais 7 patients (32%) ont présenté une fixation ganglionnaire unilatérale latéralisée à gauche (Figure 32) et 8 patients (36%) une fixation ganglionnaire cœliaque bilatérale. Aucune de ces fixations n'a été considérée comme positive au cours de l'interprétation.



**Figure 32. Images de TEP (A), de TDM (B) et de fusion TEP/TDM (C) montrant la fixation « physiologique » d'un ganglion cœliaque gauche avec SUVmax précoce à 5.40 et tardive à 5.**

Concernant la fixation ganglionnaire stellaire, 12 patients (55%) n'en présentaient aucune, 3 (14%) avaient une fixation bilatérale (Figure 33), 6 (27%) avaient une fixation latéralisée à gauche et 1 (4%) avait une fixation latéralisée à droite.



**Figure 33. Images de TEP (A), de TDM (B) et de fusion TEP/TDM (C) montrant une fixation ganglionnaire stellaire bilatérale « physiologique ».**

Modification de la prise en charge (PEC) thérapeutique: Les résultats de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 ont entraîné une modification de la prise en charge thérapeutique chez 20/22 patients (91%). Les différentes modifications sont présentées dans le Tableau 3. Les principales modifications du protocole d'irradiation ont consisté : soit en une extension du champ d'irradiation pelvienne, soit en une modification de la zone irradiée (irradiation d'une lésion costale à la place de l'irradiation pelvienne étendue prévue initialement). Un patient a bénéficié d'un downstaging à la suite d'une TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 négative : il était programmé pour la réalisation d'une irradiation pelvienne mais il a finalement été laissé sous surveillance.

Les deux patients sans modification de la prise en charge thérapeutique étaient des patients pour lesquels une surveillance était préconisée avant la réalisation de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 et qui, ayant eu un examen négatif, sont, à l'heure actuelle, toujours sous surveillance.

<u>PEC prévue avant TEP/TDM PSMA</u>	<u>PEC choisie après TEP/TDM PSMA</u>	NOMBRE (%) de patients concernés
<b>HT</b>	RT	3 (14)
<b>RT</b>	HT	1 (4.5)
	Surveillance	1 (4.5)
	Chirurgie	1 (4.5)
	Modification protocole irradiation	4 (18)
<b>Surveillance</b>	HT	2 (9) dont 1 combinée avec RT
	RT	9 (41) dont 1 combinée avec HT

**Tableau 3. Récapitulatif des modifications de prise en charge thérapeutique suite à la réalisation de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.**

Tolérance : Au moment de la rédaction de ce travail, aucun évènement indésirable mineur ni majeur n'a été signalé suite à l'injection du  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 chez les 22 patients.

Dosimétrie du personnel : La dose moyenne mesurée à la main gauche (Tableau 4) a été de  $0,55 \pm 0,11$  mSv et à la main droite  $0,48 \pm 0,03$  mSv (p=NS). On a observé que la dose moyenne était plus élevée lors de la préparation des seringues et de l'injection que pendant la synthèse avec respectivement pour la main droite  $0,153 \pm 0,07$  mSv versus  $0,045 \pm 0,041$  mSv et pour la main gauche  $0,217 \pm 0,06$  mSv versus  $0,028 \pm 0,026$  mSv (p=NS). Il existe, de plus, une variabilité inter-opérateur non négligeable. Si cette technique est réalisée chaque jour dans le service avec 2 procédures par jour (4 patients), la dose reçue au niveau des mains peut être estimée à environ 200 mSv/an, due principalement à la préparation des seringues et l'injection du radiopharmaceutique.

<b>Dose équivalente à la peau Main G (en mSv)</b>	<b>Mesure 1</b>	<b>Mesure 2</b>	<b>Mesure 3</b>
Mise en place du générateur	$0,5 \cdot 10^{-3}$	$10^{-3}$	$0,639 \cdot 10^{-3}$
Contrôle de qualité	0,036	0,040	0,045
Prélèvement seringues (pour 2 patients)	0,133	0,185	0,221
Injection des 2 patients	0,220	0,132	0,220
Comptages des filtres et des seringues vides	0,012	0,008	0,064
Ensemencements bactériologiques	0,020	0,026	0,081
<b>Dose équivalente à la peau Main D (en mSv)</b>	<b>Mesure 1</b>	<b>Mesure 2</b>	<b>Mesure 3</b>
Mise en place du générateur	$10^{-3}$	$10^{-3}$	$0,445 \cdot 10^{-3}$
Contrôle de qualité	0,073	0,083	0,066
Prélèvement seringues (pour 2 patients)	0,153	0,271	0,142
Injection des 2 patients	0,102	0,086	0,165
Comptages des filtres et des seringues vides	0,024	0,000	0,015
Ensemencements bactériologiques	0,102	0,081	0,088

**Tableau 4. Détail des doses équivalentes à la peau sur les 2 mains reçues par le personnel lors du marquage et de l'injection du radiopharmaceutique  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.**

Dosimétrie du patient : La CTDI (Computed Tomography Dose Index) volumique médiane de la TDM, reçue par les patients a été de 3.17 mGy [2.69 – 5.85] et la PDL (Produit Dose Longueur) médiane a été de 300 mGy/cm [286 - 581]. Les patients bénéficiant dans le cadre du protocole de 2 TDM, on obtient une PDL de 600 mGy/cm. La dose efficace associée à 2 TDM successives pour la correction d'atténuation a donc été estimée à 9 mSv <sup>(185)</sup>. La dose efficace due au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 est estimée à 3.5 mSv. Au total, les 2 TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 ont conduit à une dose efficace totale de 12.5 mSv.

## **V- DISCUSSION**

Les résultats préliminaires des premiers patients de l'étude prospective multicentrique évaluant les performances diagnostiques de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 lors d'une récurrence occulte avec un taux de PSA < 1.6 ng/ml mettent en avant deux points majeurs : tout d'abord, un excellent taux de détection, avec au moins un site de récurrence retrouvé chez 19 des 22 patients (86%) ayant un bilan conventionnel négatif. Ensuite, on remarque l'impact important de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 sur la prise en charge des patients, avec une modification de la prise en charge thérapeutique chez 20 des 22 patients analysés, soit 91% des cas.

La récurrence biologique d'un CaP après traitement radical est une situation clinique fréquente (30-40% environ) <sup>(2, 3)</sup>. Cependant, l'efficacité de détection du site de récurrence reste médiocre avec l'imagerie conventionnelle (TDM TAP, IRM pelvienne, scintigraphie osseuse) pour des taux de PSA < 20 ng/ml <sup>(186, 187)</sup>. Malgré le développement de l'imagerie métabolique, et notamment de radiotraceurs plus adaptés au CaP tels que le <sup>11</sup>C-Choline ou le <sup>18</sup>F-Choline, la sensibilité de détection reste relativement faible (environ 40-50% <sup>(101)</sup>) pour des taux de PSA < 1-2 ng/ml. Or c'est justement pour des taux de PSA < 1 ng/ml que réside tout l'impact clinique de l'imagerie : en effet, l'Association Européenne d'Urologie a établi qu'un taux de PSA = 0.5 ng/ml représentait la limite supérieure pour la réalisation d'une SRT pelvienne <sup>(188)</sup>. Il faut donc pouvoir localiser le site de récurrence de CaP avant que le taux de PSA ne dépasse ce seuil. L'intérêt du <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 dans la prise en charge des suspicions de récurrence de CaP pour des taux de PSA faibles est en plein essor depuis 2011 et la première étude clinique <sup>(159)</sup>. Les bilans d'imageries conventionnels, comme dans notre étude où seuls 8.3% des patients ont vu leur récurrence localisée par l'imagerie conventionnelle, sont souvent mis en défaut lors d'une récurrence précoce avec taux de PSA faibles, entraînant fréquemment la mise en route de traitements « probabilistes » (RT de rattrapage de la loge de prostatectomie ou hormonothérapie). Les résultats préliminaires de notre étude retrouvent des taux de détection

élevés, et ce même pour des niveaux de PSA faibles, avec la mise en évidence d'au moins une lésion suspecte de récurrence chez 80% des patients (12/15) ayant un PSA  $\leq$  1 ng/ml, et chez 100% (7/7) des patients avec un PSA > 1 ng/ml, après la réalisation de deux acquisitions (1h p.i. et 2h p.i.). Ces résultats sont confirmés par plusieurs études récentes, dont les principales caractéristiques, comparativement à notre étude, sont résumées dans le Tableau 5.

<i>Auteurs</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Type d'Etude</i>	<i>Taux de détection global (%)</i>	<i>Taux de PSA moyen/médian (ng/ml)</i>	<i>Nombre d'acquisitions réalisées</i>
<i>Morigi, 2015 <sup>(179)</sup></i>	38	Prospective	66	1.74	1
<i>Albissini, 2017 <sup>(186)</sup></i>	131	Prospective	75	2.57	1
<i>Afshar, 2015 <sup>(189)</sup></i>	319	Rétrospective	82.8	4.59	1
<i>Eiber, 2015 <sup>(180)</sup></i>	248	Rétrospective	89.5	1.99	1
<i>Afshar, 2017 <sup>(190)</sup></i>	1007	Rétrospective	79.5	2.2	1
<b><i>Nantes, 2017</i></b>	<b>22</b>	<b>Prospective</b>	<b>86</b>	<b>0.57</b>	<b>2</b>

**Tableau 5. Résumé des caractéristiques essentielles des principales études analysant le taux de détection de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11.**

Ainsi, Morigi et al <sup>(179)</sup> qui dans son étude comparait les performances de la TEP/TDM à la <sup>18</sup>F-Choline à la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11, retrouvait un taux de détection global de 66% avec le <sup>68</sup>Ga-PSMA-11. En stratifiant la détection en fonction du taux de PSA, il retrouvait un taux de 69% avec le <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 (versus 31% pour la <sup>18</sup>F- Choline) pour les patients avec 0.5 ng/ml < PSA < 2 ng/ml et de 86% (versus 57%) pour des taux de PSA > 2 ng/ml ; le <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 permettant de détecter deux fois plus de lésions (59 vs 29, p < 0.001) que la <sup>18</sup>F-Choline. Albissini et al <sup>(186)</sup> retrouvait des résultats similaires avec la détection d'au moins une lésion suspecte de récurrence de CaP chez 75% des 131 patients inclus. Nos résultats sont

également comparables à ceux des principales études réalisées par Afshar et al <sup>(189, 190)</sup> et par Eiber et al <sup>(180)</sup>. Ainsi Afshar et al <sup>(189, 190)</sup> puis Eiber et al <sup>(180)</sup> retrouvaient respectivement des taux de détection globaux de 79.5% et 83% pour le premier et de 89.5% pour le second, dans des protocoles à une seule acquisition, donc n'étudiant pas la cinétique de fixation. Il ressort de ce tableau comparatif que notre étude a l'avantage d'être prospective, là où la plupart sont rétrospectives. On observe également le 2<sup>ème</sup> taux de détection le plus important, et ce malgré le taux de PSA le plus bas de ces différentes études (PSA médian = 0.57 ng/ml) : cet excellent taux de détection peut être, en partie, lié à la double acquisition systématique réalisée (1h et 2h p.i.), qui permet d'augmenter les performances diagnostiques de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11. Il est important de préciser que cette valeur de PSA médian est d'autant plus intéressante qu'elle est proche de la valeur seuil pour réaliser la SRT pelvienne selon l'Association Européenne d'Urologie <sup>(188)</sup>. Les résultats préliminaires de cette étude représente donc un apport majeur pour les patients dans la détermination du ou des sites cibles pouvant bénéficier de la SRT.

Concernant l'analyse de corrélation avec les autres indices habituellement étudiés dans le CaP : dans notre étude, on ne retrouvait aucune corrélation entre le taux de détection de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 et le PSADT ainsi qu'avec la vélocité du PSA. Ces résultats sont superposables à ceux de plusieurs études, qui ne trouvaient pas non plus de corrélation entre le taux de détection de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 et la vélocité du PSA <sup>(189, 191, 192)</sup>. En revanche, l'étude de Ceci et al <sup>(192)</sup> retrouvait une corrélation positive entre le PSADT et le taux de détection de la TEP/TDM : plus le PSADT était court (< 6.5 mois) plus la TEP/TDM détectait de lésions suspectes de récurrence. Pour les résultats actuels de l'étude de Nantes, il faut moduler ceux-ci du fait du faible effectif de patients étudiés. Une corrélation sera peut être mise en évidence sur la cohorte complète des 130 patients de l'étude.

Le second point fort de ce travail est l'analyse des modifications de prise en charge thérapeutique dues aux résultats de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11. Les résultats de ce travail prospectif montrent un impact global sur la prise en charge thérapeutique chez 20 des 22 patients (91%) analysés. La majorité des modifications de prise en charge (60%) a consisté en une décision de radiothérapie de rattrapage chez des patients pour lesquels une surveillance était préconisée ( $n = 9$ ) ou une hormonothérapie ( $n = 3$ ). La TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 a également entraîné une modification du volume d'irradiation chez 4 patients (20%) et un « downstaging » chez un patient. Un autre patient, qui avait une lésion nodulaire unique de la loge de prostatectomie retrouvée sur la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, a été programmé pour une prise en charge chirurgicale de rattrapage à la place de l'irradiation pelvienne étendue initialement prévue. Les deux dernières modifications de traitement concernent des patients qui avaient plusieurs foyers de récurrence détectés et pour qui une hormonothérapie a été instaurée (combinée à de la RT pour l'un d'entre eux). L'impact sur la prise en charge retrouvé dans notre étude semble correspondre aux quelques études publiées sur le sujet. Ainsi, Roach et al <sup>(193)</sup> a récemment démontré l'impact sur la prise en charge thérapeutique de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 dans une étude prospective de 431 patients (dont 75% des patients étaient en situation de récurrence biologique de CaP ou de restaging) : 51% de l'ensemble des examens réalisés ont mené à une modification de la prise en charge thérapeutique, dont 62% dans le groupe des patients en situation de récurrence. Dans l'étude rétrospective d'Albissini et al <sup>(186)</sup> réalisée sur 131 patients, la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 a modifié la prise en charge pour 99 d'entre eux (76%), consistant principalement en une poursuite de la surveillance, une modification du protocole de RT ou une décision de traitement de rattrapage local (chirurgie, RT). Dans son étude prospective menée sur 38 patients, Morigi et al <sup>(179)</sup> comparait la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 contre la TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -Choline et a observé un impact sur la prise en charge chez 24 d'entre eux, dont 13 exclusivement en lien avec le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (34%). Notre étude est donc la seule étude

prospective s'intéressant à l'impact des résultats de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 sur la prise en charge thérapeutique chez des patients exclusivement en situation de récurrence biologique de CaP ; et cet impact clinique semble majeur sur ce travail préliminaire.

Un autre point important de cette étude, qui la différencie de la majorité des autres études, repose sur la double acquisition (précoce à 1h p.i. et tardive à 2h p.i.) systématiquement réalisée : en effet, cette double acquisition permet d'analyser la cinétique de fixation, avec une fixation des lésions suspectes qui a tendance à se majorer au cours du temps <sup>(159)</sup>, permettant ainsi d'obtenir un meilleur ratio tumeur/bruit de fond lors de l'acquisition tardive. L'étude d'Afshar et al <sup>(159)</sup> a montré l'intérêt de réaliser l'acquisition tardive à 3h p.i., mais ce délai reste peu compatible avec notre pratique quotidienne, où les injections du radiopharmaceutique sont réalisées en deuxième partie de journée. C'est pourquoi nous avons choisi une acquisition tardive à 2h p.i. Cette double acquisition a notamment permis, dans notre étude, de positiver une lésion osseuse costale qui apparaissait douteuse sur l'acquisition précoce. L'ensemble des autres lésions suspectes au temps précoce ont été confirmées sur l'acquisition tardive, permettant donc une interprétation plus « robuste ». De plus, l'acquisition tardive a permis de positiver une lésion douteuse sur l'acquisition précoce, mais elle a aussi facilité l'interprétation en permettant de classer comme négatives de nombreuses lésions qui pouvaient apparaître comme douteuses lors de l'acquisition précoce. Cette double acquisition a donc un double intérêt et son utilisation dans la routine clinique apparaît essentielle dans une optique, à la fois de gain de détection mais également pour utiliser l'accroissement de contraste sur l'image tardive. Malgré cela, elle n'est pas décrite dans les principales études évaluant l'efficacité de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, et apparaît donc comme un atout majeur de ce travail.

L'étude de la fixation ganglionnaire cœliaque apparaît également être un axe d'étude intéressant à développer dans une étude sur la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA : en effet, elle est un

point essentiel de l'interprétation de l'examen, qu'il parait indispensable de connaître au moment de l'interprétation. Ainsi, la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 présente fréquemment des foyers d'hyperfixation ganglionnaires cœliaques, sans que ceux-ci ne soient pathologiques. Nos résultats montrent la présence d'une fixation ganglionnaire cœliaque chez 68% des patients (15/22), avec une atteinte bilatérale pour 8 d'entre eux (36%). Ces résultats apparaissent discrètement inférieurs à ceux de Krohn et al <sup>(184)</sup>, qui avait mis en évidence cette fixation « physiologique » chez 89% des 85 patients de son étude, avec notamment une fixation bilatérale chez 49% des patients. Kanthal et al <sup>(183)</sup> retrouvait pour sa part une fixation cœliaque chez 84 des 100 patients de son étude et mettait en évidence une fixation bilatérale chez 42% des patients. Bien que cette fixation soit plus intense que le bruit de fond environnant, l'intensité reste, le plus souvent, inférieure à celle des ganglions décrits comme pathologiques <sup>(184)</sup>. Certaines études retrouvent également une fixation ganglionnaire stellaire <sup>(184, 192)</sup>, située au-dessus de l'origine des premiers arcs costaux bilatéraux, en regard des processus transverses de la vertèbre C7. Ainsi Krohn et al <sup>(184)</sup> retrouvait au moins une fixation ganglionnaire stellaire chez 80% des patients et une fixation bilatérale chez 48% des patients. Behesti et al <sup>(194)</sup> retrouvait également des fixations ganglionnaires stellaires dans son étude. Dans notre étude, nous avons identifié une fixation stellaire chez 45% des patients (10/22). Ces deux sites de fixation ganglionnaires sont donc à connaître afin de ne pas être confondus avec des lésions métastatiques ganglionnaires du CaP et donc, de limiter à tort les options thérapeutiques du patient.

En termes de spécificité de la détection, les résultats de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 de notre étude n'ont pas été systématiquement confrontés à une analyse histologique. Néanmoins, il est important de préciser que sur les 22 patients analysés et les 29 lésions objectivées, une seule fixation était considérée comme douteuse après les deux séries d'acquisition. Cette fixation osseuse iliaque gauche, a donc été confrontée à une analyse histologique, après prélèvement biopsique de la lésion correspondante. Cette analyse

histologique a permis d'infirmier son origine métastatique prostatique, mais l'examen a néanmoins entraîné une modification de la prise en charge pour ce patient. Les autres lésions positivées lors de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 ont toutes été considérées comme métastatiques par les cliniciens et prises en charge en tant que telles. Le suivi clinique et l'évolution du PSA à 6 mois de la prise en charge thérapeutique nous permettront de confirmer, ou non, l'origine secondaire des lésions retenues comme positives.

Concernant l'étude dosimétrique, les doses moyennes reçues aux mains du personnel dans notre étude sont très inférieures à celles décrites dans la seule étude utilisant un automate de synthèse, comme pour notre étude, mais pour un marquage au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC <sup>(177)</sup>. Cette équipe a utilisé des détecteurs « bagues », situés à la base d'un doigt de chaque main. Ces différences de topographie des mesures entre nos 2 équipes participant peut être aux différences de doses constatées. L'autre point intéressant à discuter est l'extrapolation à une activité annuelle. Dans notre service, la dose moyenne reçue aux extrémités par le personnel de médecine nucléaire est de  $175 \pm 25$  mSv par an. Avec l'activité projetée de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA sur un an avec 2 marquages par jour tous les jours, si une seule personne réalisait l'ensemble des étapes du marquage et tous les marquages, la dose reçue aux extrémités (environ 200 mSv) correspondrait à 114% de la dose annuelle reçue lors des autres activités de médecine nucléaire avec un cumul qui avoisinerait les 400mSv. Si un parallèle est fait avec la mise en place de l'activité TEP- $^{18}\text{F}$ FDG dans le service, dans des conditions non optimales de radioprotection dans un premier temps, la dose équivalente annuelle moyenne reçue à la position la plus pénalisante était de  $259,4 \text{ mSv}\cdot\text{an}^{-1}$ , dose équivalente à celle obtenue avec le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA. Les investissements dans le « laboratoire chaud » (enceinte dédiée et préleveur automatique de seringues) ont permis de ramener cette dose à  $109,0 \text{ mSv}\cdot\text{an}^{-1}$  (dose mesurée à l'index gauche) soit une réduction significative. Pour augmenter cette activité TEP, tout en respectant les directives 96/29 EURATOM <sup>(176)</sup>, il semble nécessaire d'avoir plusieurs personnes pour réaliser l'ensemble des étapes du marquage afin de diviser les doses reçues

aux extrémités. Dans le service, ce type d'activité est pris en charge en binôme (radiopharmacien et manipulateur en électroradiologie) avec un roulement sur 3 binômes. Dans un service où cette activité TEP ne pourrait pas être répartie, il serait intéressant de s'équiper d'un injecteur automatique afin de diminuer l'irradiation aux extrémités due aux activités les plus pénalisantes (prélèvement des seringues et injection aux patients). Enfin, concernant la dosimétrie au patient de la double TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, on a calculé une dose efficace totale corps entier de 12.5 mSv, valeur largement inférieure à la dose efficace d'une TDM TAP (dose efficace reçue de l'ordre de 30-40 mSv), et ce alors que la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 montre un haut rendement diagnostique.

Les résultats très encourageants de l'analyse préliminaire de cette étude prospective multicentrique ne doivent pas faire oublier les quelques limites présentées par ce travail.

Tout d'abord d'un point de vue méthodologique, le faible effectif de l'échantillon analysé (22 patients) limite la puissance des résultats statistiques retrouvés, notamment chez les patients du groupe PSA compris entre 0.5 ng/ml et 1 ng/ml ( $n = 4$  patients), ce qui pourrait expliquer la perte de corrélation positive entre le PSA et le taux de détection de lésions suspectes de récurrence pour ces valeurs de PSA. De plus, cette étude préliminaire est basée sur l'analyse de données statistiques partielles. En effet, l'analyse statistique décrite dans le protocole intéresse l'ensemble des 130 patients à inclure, or ce travail n'inclut que les 22 premiers patients. Il ne peut donc pas avoir la même portée statistique que l'analyse finale, notamment en ce qui concerne les analyses de taux de détection par patient et par lésion. Enfin pour l'aspect méthodologique, il semble important de noter que ce travail porte sur des patients inclus exclusivement à l'ICO Gauducheau et reste donc monocentrique, au contraire de l'analyse finale qui portera sur des patients inclus de façon multicentrique.

Une autre limite de cette analyse préliminaire est l'absence de comparaison histologique systématique des lésions suspectées, associée à une absence de confrontation à un suivi

clinico-biologique de 6 mois, en raison du début de l'étude survenu en Avril 2017. Lors des résultats globaux de l'étude, ce problème ne se posera plus et le suivi des patients permettra de classer les lésions selon leurs réponses aux traitements. En effet, dans son étude rétrospective, Rauscher et al <sup>(182)</sup> avait comparé les résultats de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 avec l'analyse histologique d'un curage ganglionnaire de rattrapage, et mettait en évidence que la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 retrouvait 53 des 68 ganglions positifs à l'histologie (taux de détection de 78%). Cette étude retrouvait également une précision diagnostique de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 de 89.9%. Cependant, la seule analyse histologique réalisée au cours de ce travail a infirmé le caractère néoplasique métastatique d'une fixation interprétée comme douteuse. A noter que chez les patients atteints de CaP, notamment en cas de maladie métastatique, il est complexe d'obtenir des preuves histologiques : en effet les lésions sont le plus fréquemment situées dans la loge de prostatectomie, mais peuvent être aussi disséminées en une atteinte ganglionnaire ou osseuse, plus difficiles à confronter à une analyse anatomopathologique. Or certaines équipes de chirurgie hésitent avant d'aller réaliser des biopsies de la loge ou des ganglions pelviens, quant aux biopsies osseuses elles restent techniquement délicates à réaliser et avec un rendement d'analyse histologique relativement pauvre. Cette limite dans l'étude de détection de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 est retrouvée également dans les études de la TEP/TDM à la Choline.

Enfin, la dernière limite de ce travail est liée au faible effectif de patients traités par hormonothérapie au moment de l'examen (n = 4). Ainsi, il nous est apparu peu judicieux d'analyser l'efficacité de détection de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 en fonction du statut hormonal de nos patients, comme cela a été fait dans certaines études <sup>(180, 188, 189)</sup>. Les études menées par Afshar et al <sup>(188, 189)</sup> retrouvaient notamment une corrélation positive entre le taux de détection et la présence d'une hormonothérapie en cours ; corrélation non mise en évidence dans l'étude d'Eiber et al <sup>(180)</sup>.

## **VI) CONCLUSION**

L'augmentation de l'incidence des cancers de la prostate, en France et dans le monde, va entraîner une augmentation du nombre brut de récurrence biologique de CaP, et ce malgré des traitements radicaux de plus en plus efficaces. C'est pourquoi, le diagnostic précoce et précis du (ou des) site(s) de récurrence sera un des enjeux essentiels de la prise en charge des CaP récurrents dans les prochaines années, et ce dans l'optique d'adapter le mieux possible, et surtout le plus tôt possible, la thérapeutique.

Les données préliminaires présentées dans ce travail laissent présager un excellent taux de détection de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 dans les récurrences biologiques occultes de CaP, bien supérieur à celui de l'imagerie conventionnelle et de l'imagerie fonctionnelle (TEP-Choline ou Fluciclovine), et ce même lorsque le taux de PSA des patients est très faible. L'apport de la double acquisition systématique, permettant une analyse de la cinétique de fixation, apparaît essentiel pour augmenter la sensibilité et la spécificité de cet examen.

L'impact de cette imagerie sur la prise en charge thérapeutique, esquissé sur ce faible effectif, sera probablement majeur, permettant ainsi aux patients de bénéficier précocement du panel des traitements de rattrapage qui se sont développés ces dernières années.

C'est pourquoi les résultats finaux de cette étude prospective multicentrique sur 130 patients seront un élément important dans la détermination de la place future de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 dans la stratégie de prise en charge des CaP en situation de récurrence biologique occulte.

## **VII) PERSPECTIVES**

Nous avons décrit et étudié jusqu'à présent la place de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 chez les patients en récurrence d'un CaP, mais ce n'est pas la seule voie de recherche concernant le PSMA décrite dans la littérature.

En effet, elle est également étudiée dans le bilan d'extension initial des CaP chez les patients à haut risque, notamment par Rahbar et al <sup>(195)</sup>, qui a montré l'intérêt de cet examen dans la localisation intra-prostatique du cancer ainsi que dans le bilan d'extension local, avec une sensibilité et une spécificité de 92%. De même, Maurer et al <sup>(196)</sup> retrouvait, lors du staging initial, une précision diagnostique supérieure à l'imagerie conventionnelle (TDM TAP et IRM pelvienne) dans la détection de lésions métastatiques ganglionnaires loco-régionales. Ces résultats ont été confirmés dans l'étude de van Leeuwen et al <sup>(197)</sup>, qui retrouvait une excellente spécificité de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-HBED-PSMA, dans la détection des métastases ganglionnaires pelviennes (95-98%), avec une proposition de valeur seuil de SUVmax = 2, permettant ainsi d'obtenir la meilleure précision diagnostique lors du bilan initial.

Rauscher et al <sup>(198)</sup>, pour sa part, a étudié l'intérêt potentiel de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 dans le guidage des biopsies. Cette indication repose notamment sur le cas rapporté par Simopoulos et al <sup>(199)</sup> qui retrouvait, chez un patient ayant eu quatre IRM pelviennes et huit séries de biopsies négatives, une zone du parenchyme prostatique positive avec le <sup>68</sup>Ga-PSMA-11, correspondant à un carcinome prostatique Gleason 7 (3+4). Rahbar et al <sup>(195)</sup>, dans son étude évaluant la précision de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-HBED-PSMA dans l'identification des cibles prostatiques, concluait aussi à un intérêt clinique potentiel de cet examen dans le guidage des biopsies. Cette indication possible de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 nécessite cependant des études complémentaires, prospectives et comparatives à l'histologie pour être validée.

Une autre approche prometteuse de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA est son utilisation à visée théranostique (sous sa forme PSMA-617 ou PSMA I&T) <sup>(156-158, 200)</sup>. Ainsi, Baum et al <sup>(201)</sup> a étudié l'apport thérapeutique de la thérapie médiée par peptides et radioligands (PRLT) en utilisant le PSMA-I&T et le  $^{177}\text{Lu}$  (émetteur  $\beta^-$ ) chez 53 patients en situation de progression d'un CaP métastatique résistant à l'hormonothérapie. L'activité médiane injectée était de 5.8 GBq. Il a obtenu une réponse métabolique partielle chez 11 patients et une réponse morphologique chez 6 patients ; 18 patients montraient une stabilité de la maladie et seuls 8 progressaient. Les autres patients n'avaient pas pu être évalués. A noter que tous les patients symptomatiques décrivaient une amélioration des symptômes et donc de leur qualité de vie. Dans une optique théranostique pure, Weineisen et al <sup>(202)</sup> a étudié, pour la première fois, chez 2 patients avec CaP métastatique et hormono-résistant, l'utilisation du  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-I&T après une imagerie au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (activités délivrées de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-I&T = 5.7 et 8.0 GBq). Il a ainsi montré une très bonne réponse métabolique partielle avec, chez un des patients, des SUVmax ganglionnaires et de la loge de prostatectomie passant respectivement de 26.3, 25.2 et 16.4 à 3.0, 3.5 et 5.1. Cette réponse métabolique était couplée à une nette amélioration biologique, avec un taux de PSA chutant de 40.2 ng/ml à 0.7 ng/ml à 3 mois. Cet intérêt pour une utilisation théranostique du PSMA marqué au  $^{68}\text{Ga}$  est exploré dans de nombreuses études en cours.

Suite à cette utilisation théranostique du PSMA, les premières études de survie chez les patients traités pour CaP et intégrant le PSMA dans leur prise en charge (diagnostique ou thérapeutique) ont été publiées. Elles retrouvent une baisse du taux de PSA chez 50-80%, des patients, avec une baisse de plus de 50% chez environ 40-50% des patients traités par  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 <sup>(203, 204)</sup>. Ahmadzadehfar et al <sup>(204)</sup> retrouve ainsi une survie globale augmentée chez les patients présentant une diminution du taux de PSA par rapport à ceux pour lesquels le PSA n'a pas diminué (68 semaines vs 33 semaines,  $p = 0.006$ ) ; ce résultat, corroboré par

d'autres études <sup>(203, 205)</sup> repose sur une réponse biologique, la corrélation avec la clinique reste à mettre en évidence.

L'ensemble des études sus-citées concerne l'utilisation diagnostique et théranostique du PSMA marqué au <sup>68</sup>Ga, mais d'autres radioéléments peuvent être utilisés pour le marquage du PSMA dans l'imagerie du CaP : ainsi, une molécule inhibitrice du PSMA, la DCFPyL, marquée au <sup>18</sup>F (<sup>18</sup>F-DCFPyL), a été étudiée pour la première fois en 2015 par Szabo et al <sup>(206)</sup>, chez des patients avec un CaP métastatique, et retrouvait un excellent ratio tumeur/bruit de fond ainsi qu'une très bonne tolérance clinique. Dans une analyse comparative au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 réalisée chez 14 patients, Dietlein M et al <sup>(207)</sup> montrait que la TEP/TDM au <sup>18</sup>F-DCFPyL retrouvait toutes les lésions détectées par la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11, et en objectivait même de nouvelles chez 3 patients, sans pour autant que cela n'impacte la prise en charge des patients. Cette étude confirmait également des ratios tumeur/bruit de fond plus élevés avec le <sup>18</sup>F-DCFPyL, ainsi que des valeurs de SUVmax supérieures. Ces données ont été confirmées récemment dans une analyse rétrospective menée sur 191 patients et comparant les 2 radiotraceurs, où Dietlein F et al <sup>(208)</sup> retrouvait une absence d'infériorité du <sup>18</sup>F-DCFPyL sur le <sup>68</sup>Ga-PSMA-11. D'autre part, plusieurs études se sont concentrées sur le marquage d'inhibiteurs du PSMA par du <sup>99m</sup>Tc <sup>(209-211)</sup>. Ainsi, Reinfelder et al <sup>(211)</sup> a réalisé la première étude chez 60 patients en situation de récurrence biologique de CaP (PSA médian = 2.6 ng/ml), en utilisant l'inhibiteur MIP-1404 marqué au <sup>99m</sup>Tc, et a retrouvé des lésions suspectes chez 70% des patients (42/60), avec un taux de détection de 91% en cas de PSA > 2ng/ml. Néanmoins, il s'agit là d'une imagerie TEMP, avec des performances moindres qu'une imagerie TEP, notamment en termes de résolution spatiale.

Enfin, il est intéressant de noter que la multiplication des recherches étudiant le <sup>68</sup>GA-PSMA a permis de découvrir de nombreux cas de faux positifs, témoignant de la spécificité incomplète du PSMA pour le CaP et ouvrant la voie à une utilisation étendue de ce radiopharmaceutique : ainsi des cas cliniques ont objectivé des fixations en cas de gliome de

haut grade <sup>(212)</sup>, de métastase de carcinome mammaire <sup>(212)</sup>, de carcinome thyroïdien <sup>(213)</sup>, de carcinome rénal à cellules claires <sup>(214)</sup>, d'adénocarcinome pulmonaire <sup>(215)</sup>, de tumeur stromale gastro-intestinale <sup>(216)</sup>, d'adénocarcinome adénoïde kystique <sup>(217)</sup>, de lymphome non hodgkinien <sup>(218)</sup>, de myélome multiple <sup>(219)</sup>, de schwannome <sup>(220)</sup> mais aussi de sarcoïdose <sup>(221)</sup>, de maladie de Paget <sup>(222)</sup>, d'adénome surrénalien <sup>(223)</sup> voire même de séquelles d'accident vasculaire cérébral ischémique <sup>(224)</sup>. Certains de ses incidentalomes ont depuis fait l'objet d'études spécifiques au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 <sup>(225)</sup>.

Le <sup>68</sup>Ga-PSMA, dans les essais cliniques, semble prometteur dans le but de localiser le cancer prostatique (en staging initial ou en récurrence) ; il représente, de plus, une possible avancée vers la radiothérapie vectorisée, par le biais de l'approche théranostique du radiopharmaceutique, grâce notamment à ses performances diagnostiques élevées.

Ainsi, une avancée majeure dans le traitement du CaP est peut-être en cours avec cette innovation en imagerie TEP.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. INCA. Épidémiologie nationale du cancer de la prostate – données essentielles. Disponibles sur <http://lesdonneescancerfr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/19-epidemiologie-cancer-prostate-France-metropolitaineessentielleshtml-ind4>. 2012.
2. Budäus L, Schiffmann J, Graefen M, Huland H, Tennstedt P et al. Defining biochemical recurrence after radical prostatectomy and timing of early salvage radiotherapy : Informing the debate ; *Strahlenther Onkol*. 2017 May 3.
3. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer ; *J Urol* 169(2):517–523.
4. Rozet F., Hennequin C., Beauval J-B., Beuzeboc P., Cormier L et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate.
5. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2014 Nov;43(11):1503-13.
6. Kim CK, Park BK, Lee HM, Kim SS, Kim E. MRI techniques for prediction of local tumor progression after high-intensity focused ultrasonic ablation of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1180-6.
7. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, Eisenhut M, Zechmann CM. [68Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with 18F-FECH ; *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jun;39(6):1085-6.
8. Fendler WP, Calais J, Allen-Auerbach M, Bluemel C, Eberhardt N et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT interobserver agreement for prostate cancer assessments: an international multicenter prospective study ; *J Nucl Med* jnumed.117.190827.
9. Habl G, Sauter K, Schiller K, Dewes S, Maurer T et al. 68 Ga-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment ; *Prostate*. 2017 Jun;77(8):920-927.
10. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR et al. Grading Committee The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System.
11. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: A validated alternative to the Gleason score ; *EurUrol* (2015).
12. Rigaud J., Le Normand L., Karam G., Glemain P., Buzelin J et al. Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention ; *Progrès en Urologie* (2002), 12, 232-239 232.
13. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer ; *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969-74.
14. Ouzzane A, Koenig P, Ballereau C, Zini L, Ghoneim T et al. Oncologic outcomes after radical prostatectomy: French validation of the D'Amico risk group classification ; *Prog Urol*. 2010 Dec;20(13):1206-12.
15. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orto PF 3rd et al. 15-Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience ; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jan 1;67(1):57-64.
16. Chun F, Karakiewicz P, Briganti A, Gallina A , Kattan M et al. Prostate Cancer Nomograms: An Update ; *European urology* 50 (2006) 914–926.
17. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores ; *Eur Urol*. 2012 Mar;61(3):480-7.
18. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. 1993; 150:110–14.
19. Eifler, J. B., Feng, Z., Lin, B. M., Partin, M. T., Humphreys et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU International*, 111(1), 10.1111/j.1464–410X.2012.11324.x.
20. Dynamic Prostate Cancer Nomogram : Coefficients. <https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre-op/coefficients>.
21. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy ; *Eur Urol*. 2006 Jun;49(6):1019-26.
22. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores ; *Eur Urol*. 2012 Mar;61(3):480-7.

23. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, et al: A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 90:766-771, 1998.
24. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, Quinn DI, Henshall SM et al. International validation of a preoperative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3206 – 12.
25. Roach M 3rd, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M et al. Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials ; *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jun 1;47(3):609-15.
26. Roach M 3rd, Weinberg V, Nash M, Sandler HM, McLaughlin PW et al. Defining high risk prostate cancer with risk groups and nomograms: implications for designing clinical trials ; *J Urol.* 2006 Dec;176(6 Pt 2):S16-20.
27. Cimino S, Reale G, Castelli T, Favilla V, Giardina R et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis ; *Scand J Urol.* 2017 Jun 23:1-6.
28. Beauval JB, Roumiguie M, Filleron T, et al. Biochemical recurrence-free survival and pathological outcomes after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *BMC Urol.* 2016;16:26.
29. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with nodepositive prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;67:212–219.
30. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer: Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. (PIVOT) *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 203-13.
31. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C et al. ProtecT trial : 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer ; *N Engl J Med.* 2016 Oct 13;375(15):1415-1424.
32. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932-42.
33. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival : long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009 ;181:956-62.
34. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018-27.
35. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/ AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014;66:243-50.
36. Mahé MA, Barillot I, Chauvet B. Guidelines for external radiotherapy and brachytherapy: 2nd edition ; *Cancer Radiother.* 2016 Sep;20 Suppl:S4-7.
37. Kunath F, Grobe HR, Rucker G, Motschall E, Antes G et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;CD009266.
38. Group PCTC. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1491-8.
39. Aoun F, Limani K, Peltier A, Marcelis Q, Zanaty M et al. High Intensity Focused Ultrasound versus Brachytherapy for the Treatment of Localized Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. *Adv Urol* 2015;2015:350324.
40. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19:1-490.
41. Zaorsky NG, Doyle LA, Yamoah K, Andrel JA, Trabulsi EJ et al. High dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2014;40:414-25.
42. Mohammed A, Miller S, Douglas-Moore J, Miller M. Cryotherapy and its applications in the management of urologic malignancies: a review of its use in prostate and renal cancers. *Urologic oncology* 2014;32:39 e19-27.
43. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19:1-490.
44. Magnan S ZR, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA Oncol* 2015;1:1261-9.
45. Supiot S, Doré M, Rio E, Cellier P, Mesguez-Nebout N et al. Role of radiotherapy in the management of node-positive prostate cancer ; *Cancer Radiother.* 2016 Oct;20(6-7):442-4.
46. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial ; *Lancet Oncol.* 2013 Feb;14(2):149-58.

47. Millikan RE, Wen S, Pagliaro LC, Brown MA, Moomey B et al. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5936-42.
48. Ploussard G, Staerman F, Pierrelcin J, Larue S, Villers A et al. Clinical outcomes after salvage radiotherapy without androgen deprivation therapy in patients with persistently detectable PSA after radical prostatectomy: results from a national multicentre study. *World Journal of Urology* 2014;32:1331-8.
49. Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51:1175-84.
50. Zhou P, Chen MH, McLeod D, Carroll PR, D'Amico AV. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:6992-8.
51. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G et al. CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer. *Prog Urol* 2013;23:S69-101.
52. Roach M III, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer : recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:965-974.
53. Scher H.I., Mazundar M., Kelly W.K. : Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1996; 88 : 1623-1634.
54. Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU international* 2009;104:1058-62.
55. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM et al. NRG Oncology RTOG. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer ; *N Engl J Med.* 2017 Feb 2;376(5):417-428.
56. Carrie C., Hasbini A., de Laroche G., Richaud P., Guerif S et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): A randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:747-756.
57. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;61:961-71.
58. Crouzet S, Murat FJ, Pommier P, Poissonnier L, Pasticier G et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: early salvage high-intensity focused ultrasound improves oncologic outcomes. *Radiother Oncol* 2012;105:198-202.
59. Wan Song, U Seok Jung, Yoon Seok Suh, Hyun Jun Jang, Hyun Hwan Sung et al. High-Intensity Focused Ultrasound as Salvage Therapy for Patients With Recurrent Prostate Cancer After Radiotherapy ; *Korean J Urol.* 2014 Feb; 55(2): 91-96.
60. Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, Mege-Lechevallier F, Colombel M et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients ; *Eur Urol.* 2014 May;65(5):907-14.
61. Ploussard G, Almeras C, Briganti A, Giannarini G, Hennequin C et al. Management of Node Only Recurrence after Primary Local Treatment for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature ; *J Urol.* 2015 Oct;194(4):983-8.
62. Jerezek-Fossa BA, Fanetti G, Fodor C, Ciardo D, Santoro L et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Isolated Lymph Node Recurrent Prostate Cancer: Single Institution Series of 94 Consecutive Patients and 124 Lymph Nodes ; *Clin Genitourin Cancer.* 2017 Jan 11.
63. Guerif S., Latorzeff I., Roca L., Allouache D., Supiot S et al. The acute toxicity results of the GETUG-AFU 22 study: A multicenter randomized phase II trial comparing the efficacy of a short hormone therapy in combination with radiotherapy to radiotherapy alone as a salvage treatment for patients with detectable PSA after radical prostatectomy ; *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 6\_suppl (February 2017) 16-16.
64. Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di Trapani E, Scattoni V et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol* 2015;67:299-309.
65. Langenhuijsen JF, Badhauser D, Schaaf B, Kiemeny LA, Witjes JA et al. Continuous vs. intermittent androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer ; *Urologic oncology.* 2013;31:549-56.
66. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study ; *Lancet Oncol* 2012;13:983-92.
67. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study ; *Lancet Oncol* 2015;16:152-
68. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial ; *Lancet* 2010;376:1147-54.

69. Sartor O, Oudard S, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F et al. Cabazitaxel vs Docetaxel in Chemotherapy-Naïve Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Three-Arm Phase III Study (FIRSTANA). Proc ASCO2016. p. Abs 5006.
70. de Bono J, Hardy-Bessard A, Kim C, Geczi L, Ford D et al. Phase III Non-Inferiority Study of Cabazitaxel 20 mg/ m2 versus Cabazitaxel 25 mg/m2 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated. Proc ASCO2016. p. Abs 5008.
71. Panebianco V, Barchetti F, Grompone MD, Colarieti A, Salvo V et al. Magnetic resonance imaging for localization of prostate cancer in the setting of biochemical recurrence ; *Urol Oncol*. 2016 Jul;34(7):303-10.
72. Westphalen AC, Reed GD, Vinh PP, Sotto C, Vigneron DB et al. Multi-parametric 3T endorectal MRI after external beam radiation therapy for prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 430–437.
73. Arumainayagam N, Ahmed HU, Moore CM, Freeman A, Allen C, Sohaib SA et al. Multiparametric MR imaging for detection of clinically significant prostate cancer: a validation cohort study with transperineal template prostate mapping as the reference standard. *Radiology* 2013; 268: 761–769
74. Westphalen AC, Coakley FV, Roach M 3rd, McCulloch CE, Kurhanewicz J. Locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: diagnostic performance of 1.5-T endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for detection. *Radiology* 2010; 256: 485–492
75. Tamada T, Sone T, Jo Y, Hiratsuka J, Higaki A, Higashi H et al. Locally recurrent prostate cancer after high-dose-rate brachytherapy: the value of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI, and T2-weighted imaging in localizing tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 408–414
76. Rud E, Baco E, Lien D, Klotz D, Eggesbo HB. Detection of radiorecurrent prostate cancer using diffusion-weighted imaging and targeted biopsies. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: W241–W246
77. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):630-642.
78. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2009;19(3):761-9.
79. Sciarra A, Panebianco V, Salciccia S, et al. Role of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance (MR) Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging in the Detection of Local Recurrence after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2008 Sep;54(3):589-600.
80. Casciani E, Poletti E, Carmenini E, et al. Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2008 May;190(5):1187-92.
81. Liauw SL, Pitroda SP, Eggener SE, et al. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 Feb;85(2): 378-84.
82. R. Renard-Penna, L. Michaud, L. Cormier, C. Bastide, P. Beuzeboc, G et al. Imagerie post-thérapeutique du cancer de la prostate ; *Progrès en urologie* (2015) 25, 128—137.
83. Jamie Marko, C. Frank Gould, Grant H. Bonavia, Darcy J. Wolfman. State-of-the-art imaging of prostate cancer ; *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* ] (2015) 1–13.
84. Eiber M, Beer AJ, Holzapfel K, Tauber R, Ganter C et al. Preliminary results for characterization of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer by diffusion-weighted MR-imaging. *Invest Radiol*. 2010; 45:15–23.
85. Wieder H, Beer A, Holzapfel K, Henninger M et al. 11C-choline PET/CT and whole-body MRI including diffusionweighted imaging for patients with recurrent prostate cancer ; *Oncotarget*. 2017 Mar 15. doi: 10.18632/oncotarget.16227, Epub ahead of print.
86. Couñago F, Recio M, Maldonado A, Del Cerro E, Díaz-Gavela AA et al. Evaluation of tumor recurrences after radical prostatectomy using 18F-Choline PET/CT and 3T multiparametric MRI without endorectal coil: a single center experience ; *Cancer Imaging*. 2016 Dec 7;16(1):42.
87. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63:387—95.
88. Gerard J O’Sullivan, Fiona L Carty, and Carmel G Cronin. Imaging of bone metastasis: An update ; *World J Radiol*. 2015 Aug 28; 7(8): 202–211.
89. Jambor I, Kuisma A, Ramadan S, Huovinen R, Sandell M et al. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial, *Acta Oncologica*, 2016, 55:1, 59-67.
90. Palmedo H, Marx C, Ebert A, Kreft B, Ko Y et al. Whole-body SPECT/CT for bone scintigraphy: diagnostic value and effect on patient management in oncological patients ; *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2014) 41:59–67.
91. Fleury V., Campion L., Colombié M., Rusu D., ferrer L et al. Apport de la double TEMP/TDM systématique lors de l’exploration osseuse de plus de 300 patients atteints de cancer du sein ou de la prostate ; *Vol 41 - N° 3 - mai 2017 P. 137-255 Elsevier Masson SAS ; 3es Journées Francophones de Médecine Nucléaire.*

92. Wang K, Allen L, Fung E, Chan CC, Chan JC et al. Bone scintigraphy in common tumors with osteolytic components ; Clin Nucl Med. 2005 Oct;30(10):655-71.
93. Ackerstaff E, Pflug BR, Nelson JB, Bhujwala ZM. Detection of increased choline compounds with proton nuclear magnetic resonance spectroscopy subsequent to malignant transformation of human prostatic epithelial cells. Cancer Res. 1 mai 2001;61(9):3599-603.
94. Swanson MG, Vigneron DB, Tabatabai ZL, Males RG, Schmitt L et al. Proton HR-MAS spectroscopy and quantitative pathologic analysis of MRI/3D-MRSI-targeted postsurgical prostate tissues. Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med. nov 2003;50(5):944-54.
95. Evangelista L, Cimitan M, Zattoni F, Guttilla A, Zattoni F et al. Comparison between conventional imaging (abdominal-pelvic computed tomography and bone scan) and [(18)F]choline positron emission tomography/computed tomography imaging for the initial staging of patients with intermediate- to high-risk prostate cancer: A retrospective analysis. Scand J Urol. 3 févr 2015;1-9.
96. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Nucl Med 2013;38:305-14.
97. Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. J Nucl Med 1998;39:990-5.
98. Calabria F, Gallo G, Schillaci O, Cascini GL. Bio-Distribution, Imaging Protocols and Diagnostic Accuracy of PET with Tracers of Lipogenesis in Imaging Prostate Cancer: a Comparison between 11C-Choline, 18FFluoroethylcholine and 18F-Methylcholine ; Curr Pharm Des. 2015;21(32):4738-47.
99. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 9-17.
100. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. J Nucl Med 2009; 50: 1394-400.
101. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37: 301-09.
102. Ceci F, Herrmann K, Castellucci P, et al. Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial ; Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41(12):2359.
103. Hodolic M, Michaud L, Huchet V, Balogova S, Nataf V et al. Consequence of the introduction of routine FCH PET/CT imaging for patients with prostate cancer: a dual centre survey. Radiol Oncol 2014;48:20-8.
104. [http://www.sfmn.org/images/pdf/societe/GuidesDesProcedures/LaTEP18F-FCH\\_V1.0.pdf](http://www.sfmn.org/images/pdf/societe/GuidesDesProcedures/LaTEP18F-FCH_V1.0.pdf), 2012.
105. Krause BJ, Souvatzoglou M, Treiber U. Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivatives. Urol Oncol 2013;31(4):427e35.
106. Azad K., Cook G.J. Multi-technique imaging of bone metastases: spotlight on PET-CT ; Clinical Radiology (2016) 1.e1e1.e12.
107. Graute V, Jansen N, Übleis C, Seitz M, Hartenbach M et al. Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39:271-82.
108. Ceci F, Herrmann K, Hadaschik B., Castellucci P, Fanti S. Therapy assessment in prostate cancer using choline and PSMA PET/CT ; Eur J Nucl Med Mol Imaging May 2017.
109. De Giorgi U, Caroli P, Scarpi E, et al. (18)F-Fluorocholine PET/CT for early response assessment in patients with metastatic castrationresistant prostate cancer treated with enzalutamide. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(8):1276-83.
110. Kwee SA, Lim J, Watanabe A, et al. Prognosis related to metastatic burden measured by 18F-fluorocholine PET/CT in castrationresistant prostate cancer. J Nucl Med. 2014;55:905-10.
111. Fuchs BC, Bode BP. Amino acid transporters ASCT2 and LAT1 in cancer: partners in crime? Semin Cancer Biol 2005;15(4):254-66.
112. Okudaira H, Oka S, Ono M, et al. Accumulation of trans-1-amino-3-[(18)F]fluorocyclobutanecarboxylic acid in prostate cancer due to androgen-induced expression of amino acid transporters. Mol Imaging Biol 2014;16(6):756-64.
113. Shoup TM, Olson J, Hoffman JM, et al. Synthesis and evaluation of [18F]1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid to image brain tumors. J Nucl Med 1999;40(2):331-8.
114. Schuster DM, Nye JA, Nieh PT, et al. Initial experience with the radiotracer anti-1-amino-3-[18F] Fluorocyclobutane-1-carboxylic acid (anti-[18F] FACBC) with PET in renal carcinoma. Mol Imaging Biol 2009;11(6):434-8.
115. Schuster DM, Votaw JR, Nieh PT, et al. Initial experience with the radiotracer anti-1-amino-3-F- 18-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid with PET/ CT in prostate carcinoma. J Nucl Med 2007; 48(1):56-63.
116. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized

- Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 2007;177(2):540–5.
117. Odewole OA, Tade FI, Nieh PT, et al. Recurrent prostate cancer detection with anti-3-[18F]FACBC PET/CT: comparison with CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(10):1773–83.
  118. Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, et al. (18)F-FACBC (anti1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(9):1601–10.
  119. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(1):55–69.
  120. Savir-Baruch B, Zanoni L, Schuster DM. Imaging of Prostate Cancer Using Fluciclovine ; *PET Clin.* 2017 Apr;12(2):145-157.
  121. Schuster DM, Nieh PT, Jani AB, et al. Anti-3-[(18)F] FACBC positron emission tomography-computerized tomography and (111)In-capromab pendetide single photon emission computerized tomography-computerized tomography for recurrent prostate carcinoma: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2014;191(5):1446–53.
  123. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management ; *Nat Rev Urol.* 2016 Apr;13(4):226-35.
  124. O'Keefe, D. S. et al. Mapping, genomic organization and promoter analysis of the human prostate-specific membrane antigen gene. *Biochim. Biophys. Acta* 1443, 113–127 (1998).
  125. Kiess AP, Banerjee SR, Mease RC, et al. Prostate-specific membrane antigen as a target for cancer imaging and therapy. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of.* 2015;59(3):241-268.
  126. Horoszewicz JS, Kawinski E, and Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res* 7: 927–935, 1987.
  127. Mhawech-Fauceglia, P., Zhang, S., Terracciano, L., Sauter, G., Chadhuri, A et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using mutiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology* 2007, 50: 472–483.
  128. D.G. Bostwick, A. Pacelli, M. Blute, et al. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: A study of 184 cases ; *Cancer*, 82 (1998), pp. 2256–2261.
  129. Ross JS, Gray KE, Webb IJ, Gray GS, Rolfe M et al. Antibody-based therapeutics: focus on prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2005;24:521–537.
  130. Ross JS, Sheehan CE, Fisher HA, et al.: Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 9: 6357–6362, 2003.
  131. Chang SS, O'Keefe DS, Bacich DJ, Reuter VE, Heston WD et al. Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature ; *Clin Cancer Res.* 1999 Oct;5(10):2674-81.
  132. Heitkötter B, Trautmann M, Grünewald I, Bögemann M, Rahbar K et al. Expression of PSMA in tumor neovasculature of high grade sarcomas including synovial sarcoma, rhabdomyosarcoma, undifferentiated sarcoma and MPNST ; *Oncotarget.* 2017 Jan 17;8(3):4268-4276.
  133. Wernicke AG, Kim S, Liu H, Bander NH, Pirog EC. Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Expression in the Neovasculature of Gynecologic Malignancies: Implications for PSMA-targeted Therapy ; *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2016 Feb 9.
  134. Baccala A, Sercia L, Li J, Heston W, Zhou M. Expression of prostate-specific membrane antigen in tumor-associated neovasculature of renal neoplasms ; *Urology.* 2007 Aug;70(2):385-90.
  135. Sokoloff RL, Norton KC, Gasior CL, Marker KM, and Grauer LS. A dual-monoclonal sandwich assay for prostate-specific membrane antigen: levels in tissues, seminal fluid and urine. *Prostate* 43: 150 –157, 2000.
  136. Taneja SS. ProstaScint® Scan: Contemporary Use in Clinical Practice. *Reviews in Urology.* 2004;6(Suppl 10):S19-S28.
  137. Troyer JK, Feng Q, Beckett ML, and Wright GL Jr. Biochemical characterization and mapping of the 7E11-C5.3 epitope of the prostatespecific membrane antigen. *Urol Oncol* 1: 29 –37, 1995.
  138. Sodee DB, Conant R, Chalfant M, Miron S, Klein E et al. Preliminary imaging results using In-111 labeled CYT-356 (Prostascint) in the detection of recurrent prostate cancer ; *Clin Nucl Med.* 1996 Oct;21(10):759-67.
  139. Haseman M, Kipper S, Rosenthal S. Multifocal capromab pendetide (ProstaScint®) uptake in the central abdominal region: what does it mean?; Abstract presented at: Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America; December 3, 2003.
  140. Manyak MJ, Hinkle GH, Olsen JO, Chiaccherini RP, Partin AW et al. Immunoscintigraphy with indium-111-capromab pendetide: evaluation before definitive therapy in patients with prostate cancer ; *Urology.* 1999 Dec; 54(6):1058-63.

141. Ponsky LE, Cherullo EE, Starkey R, Nelson D, Neumann D et al. Evaluation of preoperative ProstaScint scans in the prediction of nodal disease ; *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002; 5(2):132-5.
142. Elgamal AA, Troychak MJ, Murphy GP. ProstaScint scan may enhance identification of prostate cancer recurrences after prostatectomy, radiation, or hormone therapy: analysis of 136 scans of 100 patients ; *Prostate.* 1998 Dec 1; 37(4):261-9.
143. Liu H., Moy P., Xia Y., Kim S., Rajasekaran A. K. et al. Monoclonal antibodies to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen also react with tumor vascular endothelium. *Cancer Res.*, 57: 3629-3634, 1997.
144. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Bander NH, Grauer LS et al. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature ; *Cancer Res.* 1999 Jul 1;59(13):3192-8.
145. Bander NH, Trabulsi EJ, Kostakoglu L, Yao D, Vallabhajosula S et al: Targeting metastatic prostate cancer with radiolabeled monoclonal antibody J591 to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen ; *J Urol* 2003;170:1717–1721.
146. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, Vallabhajosula S, Christos P et al. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clinical Cancer Res.* 2013;19:5182-91.
147. Lütje S, Heskamp S, Cornelissen A, Poeppel T, Van den Broek S et al. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status ; *Theranostics* 2015; 5(12):1388-1401.
148. Tsukamoto T, Wozniak KM, Slusher BS. Progress in the discovery and development of glutamate carboxypeptidase II inhibitors. *Drug Discov Today.* 2007;12:767-76.
149. Foss CA, Mease RC, Fan H, Wang Y, Ravert HT et al. Radiolabeled small-molecule ligands for prostate-specific membrane antigen: in vivo imaging in experimental models of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11:4022-8.
150. Mease RC, Dusich CL, Foss CA, Ravert HT, Dannals RF et al. N-[N-[(S)-1,3-Dicarboxypropyl]carbonyl]-4-[18F]fluorobenzyl-L-cysteine, [18F]DCFBC: a new imaging probe for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14:3036-43.
151. Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, Nimmagadda S, Green G et al. 68Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J Med Chem.* 2010;53:5333-41.
152. Schafer M, Bauder-Wüst U, Leotta K, Zoller F, Mier W et al. A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for 68Ga-PET imaging of prostate cancer. *EJNMMI Res.* 2012;2:23.
153. Barrett JA, Coleman RE, Goldsmith SJ, Vallabhajosula S, Petry NA et al. First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer. *J Nucl Med.* 2013;54:380-7.
154. Vallabhajosula S, Nikolopoulou A, Babich JW, Osborne JR, Tagawa ST et al. 99mTc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2014;55:1791-8.
155. Cho SY, Gage KL, Mease RC, Senthamizhchelvan S, Holt DP, Jeffrey-Kwanisai A. et al. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of 18F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2012;53:1883-91.
156. Banerjee SR, Chen Z, Pullambhatla M, Mease RC, Pomper MG. A Preclinical Comparative Study of 68Ga-Labeled DOTA, NOTA and HBED-CC Chelated PSMA-targeted Radiotracers. *J Nucl Med.* 2015;56:2A–30.
157. Gourni E, Henriksen G. Metal-Based PSMA Radioligands ; *Molecules* 2017, 22, 523.
158. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A. 68Ga- and 177Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies ; *J Nucl Med.* 2015 Aug;56(8):1169-76.
159. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions ; *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Apr;40(4):486-95.
160. Eder M, Neels O, Müller M, Bauder-Wüst U, Remde Y et al. Novel Preclinical and Radiopharmaceutical Aspects of [68Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: A New PET Tracer for Imaging of Prostate Cancer ; *Pharmaceuticals* 2014, 7, 779-796.
161. Taliaferro, C.H.; Martell, A.E. New multidentate ligands. Xxvi. N,N'-bis(2-hydroxybenzyl) ethylenediamine-N,N'-bis(methylenephosphonic acid monomethyl ester), and N,N'-bis(2-hydroxybenzyl)ethylenediamine-N,N'-bis(methylenephosphonic acid monoethyl ester): New chelating ligands for trivalent metal ions. *J. Coord. Chem.* 1984, 13, 249–264.
162. Schafer, M.; Bauder-Wüst, U.; Leotta, K.; Zoller, F.; Mier, W et al. A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for 68Ga-PET imaging of prostate cancer. *EJNMMI Res.* 2012, 2, 23.
163. Eder M, Schafer M, Bauder-Wüst U, Hull WE, Wangler C et al. 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem.* 2012;23:688-97.

164. Chomet M, Cross T, Géraudie B, Chipan A-S, Talbot J-N et al. Gallium-68: Practical considerations to allow successful clinical applications in a nuclear medicine department ; *Médecine Nucléaire* 38 (2014) 229–234.
165. Fendler W, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0 ; *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jun;44(6):1014-1024.
166. Rauscher I, Maurer T, Fendler W P, Sommer W H, Schwaiger M et al. 68Ga-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report ; *Cancer Imaging* (2016) 16:14.
167. Visvikis D, Hatt M, Tixier F, Cheze Le Rest C. The age of reason for FDG PET image-derived indices ; *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Nov;39(11):1670-2.
168. Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, et al. Biodistribution and Radiation Dosimetry for a Probe Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen for Imaging and Therapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56(6):855-861. doi:10.2967/jnumed.115.156133.
169. Pfof, C.H., Ziegler, S., Graner, F.P. et al. Biodistribution and radiation dosimetry of <sup>68</sup>Ga-PSMA HBED CC—a PSMA specific probe for PET imaging of prostate cancer *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2016) 43: 1962.
170. Walker RC, Smith GT, Liu E, Moore B, Clanton J, Stabin M. Measured human dosimetry of 68Ga-DOTATATE ; *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2013;54(6):855–60.
171. ICRP. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP publication 53. ICRP publication 106. Approved by the commission in october 2007. *Ann ICRP*. 2008;38(1–2):1–197.
172. Giussani A, Janzen T, Uusijärvi-Lizana H, Tavola F, Zankl M et al. A compartmental model for biokinetics and dosimetry of 18F-choline in prostate cancer patients. *J Nucl Med*. 2012;53(6):985–93.
173. Tolvanen T, Yli-Kerttula T, Ujula T, Autio A, Lehtikoinen P et al. Biodistribution and radiation dosimetry of [(11)C]choline: a comparison between rat and human data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(5):874–83.
174. Breeman WAP, de Jong M, de Blois E, Bernard BF, Konijnenberg M et al. Radiolabelling DOTA-peptides with 68Ga. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2005;32(4):478-85.
175. Asti M, De Pietri G, Fraternali A, Grassi E, Sghedoni R et al. Validation of (68)Ge/(68)Ga generator processing by chemical purification for routine clinical application of (68)Ga-DOTATOC. *Nucl. Med. Biol*. 2008;35(6):721-4.
176. Directive 96/29/Euratom du conseil du 13 mai 1965 relative aux dangers résultants des rayonnements ionisants. (J.O.C.E L.159, du 29 juin 1996).
177. Dwivedi DK, Snehlata, Dwivedi AK, Lochab SP, Kumar R et al. Radiation exposure to nuclear medicine personnel handling positron emitters from Ge-68/Ga-68 generator. *Indian J Nucl Med*. 2011 Apr;26(2):86-90.
178. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jan;41(1):11-20.
179. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*. 2015 Aug;56(8):1185-90.
180. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A et al. Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015 May;56(5):668-74.
181. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jul;42(8):1284-94.
182. Rauscher I, Maurer T, Beer A, Graner F-P, Haller B et al. Value of 68Ga-PSMA HBED-CC PET for the Assessment of Lymph Node Metastases in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence: Comparison with Histopathology After Salvage Lymphadenectomy ; *J Nucl Med* 2016; 57:1713–1719.
183. Kanthan GL, Hsiao E, Vu D, Schembri GP. Uptake in sympathetic ganglia on <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED PET/CT: A potential pitfall in scan interpretation ; *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017 Jun 17.
184. Krohn T, Verburg FA, Pufe T, Neuhuber W, Vogg A et al. [(68)Ga]PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practice ; *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb;42(2):210-4.
185. Cynthia McCollough, Dianna Cody, Sue Edyvean, Rich Geise, Bob Gould et al. AAPM REPORT NO. 96 The Measurement, Reporting, and Management of Radiation Dose in CT ; American Association of Physicists in Medicine One Physics Ellipse College Park, MD 20740-3846, January 2008.
186. Albisinni S, Artigas C, Aoun F, Biao I, Grosman J. Clinical impact of 68 Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostate-specific antigen after treatment with curative intent: preliminary analysis of a multidisciplinary approach ; *BJU Int*. 2017 Aug;120(2):197-203.
187. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for postprostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 46–55.

188. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer ; *Eur Urol.* 2014;65:467–479.
189. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 197–209.
190. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Mier W et al. Diagnostic performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients ; *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Aug;44(8):1258-1268.
191. Afaq A, Alahmed S, Chen SH, Lengana T, Haroon A et al. 68Ga-PSMA PET/CT impact on prostate cancer management ; *J Nucl Med.* 2017 Jul 26.
192. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? ; *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Jul;42(8):1284-94.
193. Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A et al. The impact of <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: results of an Australian prospective multicenter study ; *J Nucl Med.* 2017 Jun 23.
194. Beheshti M, Rezaee A, Langsteger W. 68Ga-PSMA-HBED Uptake on Cervicothoracic (Stellate) Ganglia, a Common Pitfall on PET/CT ; *Clin Nucl Med.* 2017 Mar;42(3):195-196.
195. Rahbar K, Weckesser M, Huss S, Semjonow A, Breyholz HJ et al. Correlation of Intraprostatic Tumor Extent with <sup>68</sup>Ga-PSMA Distribution in Patients with Prostate Cancer ; *J Nucl Med.* 2016 Apr;57(4):563-7.
196. Maurer, T., Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B et al. Diagnostic efficacy of 68 Gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging in lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J. Urol.* 195, 1436–1443 (2016).
197. van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, Delprado W, Ting F, Nguyen Q et al. Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer ; *BJU Int.* 2017 Feb;119(2):209-215.
198. Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, Sommer WH, Schwaiger M et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report. *Cancer Imaging.* 2016;16:14.
199. Simopoulos DN, Natarajan S, Jones TA, Fendler WP, Sisk AE Jr et al. Targeted Prostate Biopsy Using 68Gallium PSMA-PET/CT for Image Guidance ; *Urol Case Rep.* 2017 Jun 3;14:11-14.
200. Lütje S, Heskamp S, Cornelissen AS, Poeppel TD, van den Broek SA et al. PSMA ligands for radionuclide imaging and therapy of prostate cancer: clinical status. *Theranostics.* 2015;5:1388.
201. Baum RP, Wahl RL. Third Theranostics World Congress on Gallium-68 and PRRT: Abstracts. *J Nucl Med.* 2015 May; 56 Suppl 2():2A-30.
202. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A et al. 68Ga- and 177Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies ; *J Nucl Med.* 2015 Aug; 56(8):1169-76.
203. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M et al. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients ; *J Nucl Med.* 2017 Jan;58(1):85-90.
204. Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A, Fimmers R, Kürpig S et al. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [177Lu]Lu-PSMA-617 ; *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Aug;44(9):1448-1454.
205. Bräuer A, Grubert LS, Roll W, Schrader AJ, Schäfers M et al. 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer ; *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Sep;44(10):1663-1670.
206. Szabo Z, Mena E, Rowe SP, Plyku D, Nidal R et al. Initial Evaluation of [(18F)DCFPyL for Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeted PET Imaging of Prostate Cancer ; *Mol Imaging Biol.* 2015 Aug;17(4):565-74. doi: 10.1007/s11307-015-0850-8.
207. Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, Stockter S, Fischer T et al. Comparison of [(18F)DCFPyL and [(68)Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer ; *Mol Imaging Biol.* 2015 Aug;17(4):575-84.
208. Dietlein F, Kobe C, Neubauer S, Schmidt M, Stockter S et al. PSA-Stratified Performance of 18F- and 68Ga-PSMA PET in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer ; *J Nucl Med.* 2017 Jun;58(6):947-952.
209. Hillier SM, Maresca KP, Lu G, Merkin RD, Marquis JC et al. 99mTc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer ; *J Nucl Med.* 2013 Aug;54(8):1369-76.
210. Vallabhajosula S, Nikolopoulou A, Babich JW, Osborne JR, Tagawa ST et al. 99mTc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer ; *J Nucl Med.* 2014 Nov;55(11):1791-8.

211. Reinfelder J, Kuwert T, Beck M, Sanders JC, Ritt P et al. First Experience With SPECT/CT Using a <sup>99m</sup>Tc-Labeled Inhibitor for Prostate-Specific Membrane Antigen in Patients With Biochemical Recurrence of Prostate Cancer ; *Clin Nucl Med*. 2017 Jan;42(1):26-33.
212. Nomura N, Pastorino S, Jiang P, Lambert G, Crawford JR et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in primary gliomas and breast cancer brain metastases ; *Cancer Cell Int*. 2014 Mar 20;14(1):26
213. Taywade SK, Damle NA, Bal C. PSMA Expression in Papillary Thyroid Carcinoma: Opening a New Horizon in Management of Thyroid Cancer ? ; *Clin Nucl Med*. 2016 May;41(5):e263-5.
214. Sawicki LM, Buchbender C, Boos J, Giessing M, Ermert J et al. Diagnostic potential of PET/CT using a <sup>68</sup>Ga-labelled prostate-specific membrane antigen ligand in whole-body staging of renal cell carcinoma: initial experience ; *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jan;44(1):102-107. Epub 2016 Mar 21.
215. Shetty D, Loh H, Bui C, Mansberg R, Stevanovic A. Elevated <sup>68</sup>Ga Prostate-Specific Membrane Antigen Activity in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer ; *Clin Nucl Med*. 2016 May;41(5):414-6.
216. Sasikumar A, Joy A, Pillai M, S B, Sr S. <sup>68</sup>Ga-PSMA Uptake in an Incidentally Detected Gastrointestinal Stromal Tumor in a Case of Suspected Carcinoma Prostate ; *Clin Nucl Med*. 2017 Jul 29.
217. Klein Nulent TJW, van Es RJJ, Krijger GC, de Bree R, Willems SM et al. Prostate-specific membrane antigen PET imaging and immunohistochemistry in adenoid cystic carcinoma-a preliminary analysis ; *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Sep;44(10):1614-1621.
218. Kanthan GL, Coyle L, Kneebone A, Schembri GP, Hsiao E. Follicular Lymphoma Showing Avid Uptake on <sup>68</sup>Ga PSMA-HBED-CC PET/CT ; *Clin Nucl Med*. 2016 Jun;41(6):500-1.
219. Sasikumar A, Joy A, Pillai MR, Nanabala R, Thomas B. <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT Imaging in Multiple Myeloma ; *Clin Nucl Med*. 2017 Feb;42(2):e126-e127.
- 220.** Rischpler C, Maurer T, Schwaiger M, Eiber M. Intense PSMA-expression using (<sup>68</sup>Ga)-PSMA PET/CT in a paravertebral schwannoma mimicking prostate cancer metastasis ; *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jan;43(1):193-4.
221. Kobe C, Maintz D, Fischer T, Drzezga A, Chang DH. Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT in Splenic Sarcoidosis ; *Clin Nucl Med*. 2015 Nov;40(11):897-8.
222. Artigas C, Alexiou J, Garcia C, Wimana Z, Otte FX, Gil T, Van Velthoven R, Flamen P. Paget bone disease demonstrated on (<sup>68</sup>Ga)-PSMA ligand PET/CT ; *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jan;43(1):195-6
223. Law WP, Fiumara F, Fong W, Miles KA. Gallium-68 PSMA uptake in adrenal adenoma ; *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016 Aug;60(4):514-7
224. Noto B, Vrachimis A, Schäfers M, Stegger L, Rahbar K. Subacute Stroke Mimicking Cerebral Metastasis in <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT ; *Clin Nucl Med*. 2016 Oct;41(10):e449-51.
225. Sasikumar A, Joy A, Pillai MR, Nanabala R, Anees K M, Jayaprakash PG, Madhavan J, Nair S. Diagnostic Value of <sup>68</sup>Ga PSMA-11 PET/CT Imaging of Brain Tumors-Preliminary Analysis ; *Clin Nucl Med*. 2017 Jan;42(1):e41-e48.

## ANNEXES

### **ANNEXE 1. Classification TNM du CaP de 2010,**

*d'après Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la Prostate.*

<p style="text-align: center;"><b><u>T</u></b></p> <p style="text-align: center;"><b><u>TUMEUR PRIMITIVE</u></b></p>	<p><b>T0 : tumeur primitive non retrouvée</b></p> <p><b>T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal ni visible en imagerie</b></p> <p>T1a : tumeur occupant &lt; 5% du tissu réséqué avec Gleason &lt; 7 ou absence de grade 4 ou 5</p> <p>T1b : tumeur occupant &gt; 5% du tissu réséqué ou un score de Gleason &gt; 6 ou présence de grade 4 ou 5</p> <p>T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique devant une élévation du PSA</p> <p><b>T2 : tumeur limitée à la prostate</b></p> <p>T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe, ou moins</p> <p>T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe, sans atteindre les deux lobes</p> <p>T2c : tumeur atteignant les deux lobes</p> <p><b>T3 : extension au-delà de la prostate</b></p> <p>T3a : extension extra-prostatique uni ou bilatérale</p> <p>T3b : extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale</p> <p><b>T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus, paroi pelvienne)</b></p>
<p style="text-align: center;"><b><u>N</u></b></p> <p style="text-align: center;"><b><u>GANGLIONS REGIONAUX</u></b></p>	<p><b>Nx : ganglions régionaux non évalués</b></p> <p><b>N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale</b></p> <p><b>N1 : atteinte ganglionnaire régionale</b></p> <p><b>N1mi : métastase ganglionnaire &lt; 0.2 cm (optionnel)</b></p>
<p style="text-align: center;"><b><u>M</u></b></p> <p style="text-align: center;"><b><u>METASTASES A DISTANCE</u></b></p>	<p><b>Mx : métastase à distance non évaluée</b></p> <p><b>M0 : absence de métastase à distance</b></p> <p><b>M1 : métastase à distance</b></p> <p>M1a : atteinte des ganglions non régionaux</p>

	<p>M1b : atteinte osseuse</p> <p>M1c : autres sites, avec ou sans atteinte osseuse</p>
<p style="text-align: center;"><b><u>R</u></b></p> <p style="text-align: center;"><b><u>RELIQUAT TUMORAL POST-OPERATOIRE</u></b></p>	<p><b>Rx : présence de reliquat tumoral non évaluée</b></p> <p><b>R0 : absence de reliquat tumoral macro ou microscopique</b></p> <p><b>R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu)</b></p> <p><b>R2 : reliquat tumoral macroscopique</b></p>

## ANNEXE 2. Tables de Partin

Tableau 1. Stade T1c, survie sans récurrence biologique à 5 ans.

PSA Intervalle (ng/ml)	Stade pathologique	Score de <i>Gleason</i>				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2,5	localisé	95(89-99)	90(88-93)	<b>79(74-85)</b>	71(62-79)	66(54-76)
	extension	<b>5(1-11)</b>	9(7-12)	17(13-23)	25(18-34)	28(20-38)
	extraprostatique					
	vésicule séminale (+) ganglions lymphatiques	-	0(0-1)	2(1-5)	2(1-5)	4(1-10)
2,64,0	localisé	92(82-98)	<b>84(81-86)</b>	68(62-74)	58(48-67)	<b>52(41-63)</b>
	extension	8(2-18)	15(13-18)	27(22-33)	37(29-46)	40(31-50)
	extraprostatique					
	vésicule séminale (+) ganglions lymphatiques	-	1(0-1)	4(2-7)	4(1-7)	6(3-12)
4,1-6,0	localisé	90(78-98)	<b>80(78-83)</b>	<b>63(58-68)</b>	<b>52(43-60)</b>	46(36-56)
	extension	10(2-22)	19(16-21)	32(27-36)	42(35-50)	45(36-54)
	extraprostatique					
	vésicule séminale (+) ganglions lymphatiques	-	<b>1(0-1)</b>	3(2-5)	<b>3(1-6)</b>	5(3-9)
6,1-10,0	localisé	87(73-97)	75(72-77)	54(49-59)	43(35-51)	37(28-46)
	extension	<b>13(3-27)</b>	23(21-25)	36(32-40)	47(40-54)	48(39-57)
	extraprostatique					
	vésicule séminale (+) ganglions lymphatiques	-	2(2-3)	<b>8(6-11)</b>	8(4-12)	<b>13(8-19)</b>
> 10,0	localisé	80(61-95)	62(58-64)	37(32-42)	27(21-34)	22(16-30)
	extension	<b>20(5-39)</b>	33(30-36)	43(38-48)	51(44-59)	50(42-59)
	extraprostatique					
	vésicule séminale (+) ganglions lymphatiques	-	4(3-5)	<b>12(9-17)</b>	<b>11(6-17)</b>	17(10-25)

Tableau 2. Stade T2a, survie sans récurrence biologique à 5 ans.

PSA Intervalle (ng/ml)	Stade pathologique	Score de <i>Gleason</i>				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2,5	localisé	91(79-98)	<b>81(77-85)</b>	64(56-71)	53(43-63)	47(35-59)
	extension	9(2-21)	17(13-21)	29(23-36)	40(30-49)	42(32-53)
	extraprostatique					
	vésicule séminale (+) ganglions lymphatiques	-	1(0-2)	5(1-9)	4(1-9)	7(2-16)
2,64,0	localisé	85(69-96)	71(66-75)	50(43-57)	39(30-48)	33(24-44)
	extension	<b>15(4-31)</b>	27(23-31)	41(35-48)	52(43-61)	53(44-63)
	extraprostatique					
	vésicule séminale (+) ganglions lymphatiques	-	2(1-3)	7(3-12)	6(2-12)	<b>10(4-18)</b>
4,1-6,0	localisé	81(63-95)	66(62-70)	44(39-50)	33(25-41)	28(20-37)
	extension	<b>19(5-37)</b>	32(28-36)	46(40-52)	56(48-64)	<b>58(49-66)</b>
	extraprostatique					
	vésicule séminale (+) ganglions lymphatiques	-	1(1-2)	5(3-8)	5(2-8)	8(4-13)
6,1-10,0	localisé	76(56-94)	<b>58(54-61)</b>	35(30-40)	25(19-32)	21(15-28)
	extension	<b>24(6-44)</b>	37(34-41)	49(43-54)	<b>58(51-66)</b>	<b>57(48-65)</b>
	extraprostatique					
	vésicule séminale (+) ganglions lymphatiques	-	4(3-5)	<b>13(9-18)</b>	<b>11(6-17)</b>	<b>17(11-26)</b>
> 10,0	localisé	65(43-89)	42(38-46)	20(17-24)	<b>14(10-18)</b>	11(7-15)
	extension	35(11-57)	47(43-52)	49(43-55)	55(46-64)	<b>52(41-62)</b>
	extraprostatique					
	vésicule séminale (+) ganglions lymphatiques	-	6(4-8)	<b>16(11-22)</b>	13(7-20)	19(12-29)

Tableau 3. Stade clinique T2b, survie sans récurrence biologique à 5 ans.

PSA Intervalle (ng/ml)	Stade pathologique	Score de <b>Gleason</b>				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
<b>0-2,5</b>	localisé	88(73-97)	<b>75(69-81)</b>	<b>54(46-63)</b>	43(33-54)	<b>37(26-49)</b>
	extension extraprostatique	<b>12(3-27)</b>	22(17-28)	<b>35(28-43)</b>	45(35-56)	46(35-58)
	vésicule séminale (+)	-	2(0-3)	6(2-12)	5(1-11)	9(2-20)
	ganglions lymphatiques (+)	-	1(0-2)	4(0-10)	6(0-14)	6(0-16)
<b>2,6-4,0</b>	localisé	80(61-95)	63(57-69)	<b>41(33-48)</b>	30(22-39)	25(17-34)
	extension extraprostatique	<b>20(5-39)</b>	<b>34(28-40)</b>	47(40-55)	<b>57(47-67)</b>	57(46-68)
	vésicule séminale (+)	-	2(1-4)	9(4-15)	7(3-14)	<b>12(5-22)</b>
	ganglions lymphatiques (+)	-	1(0-2)	<b>3(0-8)</b>	4(0-12)	<b>5(0-14)</b>
<b>4,1-6,0</b>	localisé	75(55-93)	<b>57(52-63)</b>	<b>35(29-40)</b>	25(18-32)	21(14-29)
	extension extraprostatique	25(7-45)	39(33-44)	51(44-57)	60(50-68)	<b>59(49-69)</b>
	vésicule séminale (+)	-	2(1-3)	7(4-11)	5(3-9)	9(4-16)
	ganglions lymphatiques (+)	-	2(1-3)	7(4-13)	<b>10(5-18)</b>	<b>10(4-20)</b>
6,1-10,0	localisé	69(47-91)	49(43-54)	26(22-31)	19(14-25)	15(10-21)
	extension extraprostatique	<b>31(9-53)</b>	44(39-49)	52(46-58)	<b>60(52-68)</b>	57(48-67)
	vésicule séminale (+)	-	5(3-8)	16(10-22)	13(7-20)	<b>19(11-29)</b>
	ganglions lymphatiques (+)	-	2(1-3)	6(4-10)	8(5-14)	8(4-16)
<b>&gt; 10,0</b>	localisé	57(35-86)	33(28-38)	14(11-17)	9(6-13)	7(4-10)
	extension extraprostatique	<b>43(14-65)</b>	52(46-56)	47(40-53)	<b>50(40-60)</b>	46(36-59)
	vésicule séminale (+)	-	<b>8(5-11)</b>	17(12-24)	<b>13(8-21)</b>	19(12-29)
	ganglions lymphatiques (+)	-	8(5-12)	22(15-30)	27(16-39)	27(14-40)

Tableau 4. Stade clinique T2c, survie sans récurrence biologique à 5 ans.

PSA Intervalle (ng/ml)	Stade pathologique	Score de <b>Gleason</b>				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
<b>0-2,5</b>	localisé	86(71-97)	<b>73(63-81)</b>	<b>51(38-63)</b>	39(26-54)	<b>34(21-48)</b>
	extension extraprostatique	<b>14(3-29)</b>	24(17-33)	<b>36(26-48)</b>	45(32-59)	<b>47(33-61)</b>
	vésicule séminale (+)	-	1(0-4)	5(1-13)	5(1-13)	8(2-19)
	ganglions lymphatiques (+)	-	1(0-4)	6(0-18)	9(0-26)	<b>10(0-27)</b>
<b>2,6-4,0</b>	localisé	78(58-94)	<b>61(50-70)</b>	38(27-50)	<b>27(18-40)</b>	23(14-34)
	extension extraprostatique	<b>22(6-42)</b>	<b>36(27-45)</b>	48(37-59)	57(44-70)	57(44-70)
	vésicule séminale (+)	-	2(1-5)	8(2-17)	6(2-16)	10(3-22)
	ganglions lymphatiques (+)	-	1(0-4)	5(0-15)	7(0-21)	8(0-22)
<b>4,1-6,0</b>	localisé	73(52-93)	<b>55(44-64)</b>	<b>31(23-41)</b>	21(14-31)	18(11-28)
	extension extraprostatique	<b>27(7-48)</b>	40(32-50)	<b>50(40-60)</b>	57(43-68)	57(43-70)
	vésicule séminale (+)	-	2(1-4)	6(2-11)	4(1-10)	7(2-15)
	ganglions lymphatiques (+)	-	3(1-7)	12(5-23)	<b>16(6-32)</b>	<b>16(6-33)</b>
6,1-10,0	localisé	67(45-91)	<b>46(36-56)</b>	24(17-32)	16(10-24)	13(8-20)
	extension extraprostatique	33(9-55)	46(37-55)	<b>52(42-61)</b>	58(46-69)	<b>56(43-69)</b>
	vésicule séminale (+)	-	5(2-9)	<b>13(6-23)</b>	11(4-21)	16(6-29)
	ganglions lymphatiques (+)	-	3(1-6)	<b>10(5-18)</b>	<b>13(6-25)</b>	13(5-26)
<b>&gt; 10,0</b>	localisé	<b>54(32-85)</b>	30(21-38)	11(7-17)	7(4-12)	6(3-10)
	extension extraprostatique	<b>46(15-68)</b>	51(42-60)	42(30-55)	43(29-59)	41(27-57)
	vésicule séminale (+)	-	6(2-12)	<b>13(6-24)</b>	<b>10(3-20)</b>	15(5-28)
	ganglions lymphatiques (+)	-	<b>13(6-22)</b>	<b>33(18-49)</b>	38(20-58)	38(20-59)

**ANNEXE 3. Stratégie Thérapeutique dans le Cancer de la Prostate,**  
selon le Guide HAS du cancer de la Prostate de Janvier 2012.

STADE NON MÉTASTATIQUE	
Tumeur localisée à faible risque*	<p><b>Traitement immédiat :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prostatectomie (+/- curage ganglionnaire)</li> <li>• ou curiethérapie</li> <li>• ou radiothérapie externe</li> </ul> <p><b>Traitement différé à discuter dans des situations particulières (**):</b> « surveillance active » ou « abstention surveillance clinique »</p>
Tumeur localisée à risque intermédiaire*	<p><b>Traitement immédiat :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prostatectomie (curage ganglionnaire recommandé)</li> <li>• ou radiothérapie externe** :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- en monothérapie avec une augmentation de la dose (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité guidée par imagerie)</li> <li>- ou en association à une hormonothérapie (≤ 6 mois), alors sans augmentation de dose</li> </ul> </li> <li>• exceptionnellement, une curiethérapie peut être discutée.</li> </ul> <p><b>Traitement différé à discuter dans des situations particulières (**):</b> « abstention surveillance clinique »</p>
Tumeur localisée à haut risque *	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiothérapie externe (***) en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)</li> <li>• Ou prostatectomie totale (curage ganglionnaire recommandé)</li> </ul>
Tumeur localement avancée (stades T3b-T4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiothérapie externe (***) en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)</li> </ul>
STADE MÉTASTATIQUE (N+ OU M+)	
Atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonothérapie               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une radiothérapie pelvi-prostatique complémentaire peut être discutée dans le sous-groupe de tumeurs N+</li> <li>- Une chimiothérapie peut être proposée en cas de résistance à la castration</li> </ul> </li> </ul>

(\*) Risque est apprécié selon la classification de D'Amico (\*\*) Tumeur asymptomatique

(\*\*\*) En cas de radiothérapie, un curage ganglionnaire peut être discuté selon les facteurs pronostiques associés et l'impact thérapeutique attendu (adaptation de la durée de l'hormonothérapie, et modification des volumes d'irradiation)

**ANNEXE 4. Définition de la récurrence biologique du CaP selon le guide HAS 2012,**  
selon le Guide HAS du cancer de la Prostate de Janvier 2012.

	PARTICULARITES DU SUIVI	CRITERES DE RECIDIVE BIOCHIMIQUE
PROSTATECTOMIE TOTALE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le PSA devient normalement indétectable en 4 à 6 semaines.</li> <li>Un premier dosage du PSA est recommandé avant 3 mois (nadir du PSA<sup>20</sup>).</li> </ul>	<p><b>PSA &gt; 0,2 ng/mL(*)</b></p> <p>En cas d'élévation, un nouveau contrôle est réalisé à <b>3 mois</b> pour certifier l'anomalie et estimer le temps de doublement de la valeur du PSA.</p>
RADIOTHERAPIE(**) OU CURIETHERAPIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un nadir du PSA &lt; 0,5 ng/ml est un facteur de bon pronostic.</li> <li>L'obtention du nadir est parfois très tardive (&gt; 36 mois)</li> <li>Une nouvelle élévation du PSA peut être observée, même après 2 ou 3 ans.</li> </ul>	<p><b>PSA &gt; PSA nadir + 2 ng/mL<sup>9</sup></b> (critères de Phoenix)</p> <p>En cas d'élévation, un nouveau contrôle est réalisé à <b>3 à 6 mois</b> pour certifier l'anomalie et estimer le temps de doublement de la valeur du PSA.</p>
HORMONOTHERAPIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Premier dosage à 3 mois</li> </ul>	<p><b>PSA ≥ 1,5 fois le PSA nadir</b> confirmé lors de 2 dosages successifs à au moins 15 jours d'intervalle et après contrôle d'une testostéronémie effondrée</p>

(\*) Définition retenue en cas de PSA initial indétectable (\*\*) En cas d'hormonothérapie associée, la cinétique du PSA est modifiée et ces critères ne sont plus applicables.

**ANNEXE 5. Critères d'évaluation de la réponse morphologique RECIST 1.1**  
*d'après Eisenhauer et al, Eur J Cancer. 2009.*

Response category	Criteria
Complete response	Disappearance of all target lesions Reduction in short axis of target lymph nodes to < 10 mm
Partial response	Decrease in target lesion diameter sum $\geq 30\%$ <sup>†</sup>
Progressive disease	Increase in target lesion diameter sum $\geq 20\%$ <sup>‡</sup> $\geq 5$ mm increase in target lesion diameter sum New, malignant FDG uptake in the absence of other indications of progressive disease or an anatomically stable lesion, and confirmed on contemporaneous or follow-up CT Unequivocal progression of nontarget lesions
Stable disease	Does not meet other criteria <sup>‡</sup>

\*Measurements are based on the sum of the unidimensional measurement of the greatest diameter of a maximum 5 lesions.

<sup>†</sup>Reference standard: baseline sum.

<sup>‡</sup>Reference standard: smallest recorded sum.

Vu, le Président du Jury,  
(tampon et signature)

Professeur Françoise Kraeber-  
Bodéré

Vu, le Directeur de Thèse,  
(tampon et signature)

Docteur Caroline ROUSSEAU

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascal JOLLIET

**Etude de la place de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-HBED-PSMA dans le diagnostic de la récurrence biochimique occulte du cancer de la prostate : résultats préliminaires d'une étude prospective nantaise.**

---

**RESUME**

Introduction : Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Les thérapies de rattrapage après traitement radical se sont récemment multipliées, aussi les cliniciens sont de plus en plus confrontés à des patients en récurrence biologique précoce pouvant bénéficier d'un traitement ciblé. Ce travail va analyser les performances diagnostiques et l'impact sur la prise en charge thérapeutique de la tomographie par émissions de positons couplée à un scanner (TEP/TDM) au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 chez des patients en récurrence biologique d'un CaP.

Patients et Méthodes : Les 22 premiers patients du protocole prospectif multicentrique «TEP PSMA REBIOLOC» ont bénéficié d'un examen TEP/TDM 1h et 2h post-injection de 3 MBq/kg de <sup>68</sup>Ga-PSMA-11. Les taux de détection globaux et stratifiés selon le PSA ont été analysés, ainsi que l'influence du PSADT et de la vélocité. Son impact sur la prise en charge thérapeutique a également été étudié.

Résultats : La TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 a retrouvé 29 lésions suspectes chez 19/22 patients (86%), le taux de PSA médian était de 0.57 ng/ml [0.09 – 1.58]. La majorité des lésions étaient ganglionnaires (72%), 21% étaient osseuses et 7% dans la loge de prostatectomie. Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre le résultat de la TEP/TDM et le taux de PSA, ni avec le PSADT ou la vélocité. Les résultats de l'examen ont entraîné une modification de la prise en charge thérapeutique chez 20/22 patients (91%).

Conclusion : Ces résultats préliminaires montrent un excellent taux de détection de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 et mettent en évidence un impact clinique prometteur.

---

**MOTS-CLES**

Cancer prostate ; récurrence ; TEP/TDM ; <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 ; impact clinique ; prospectif.