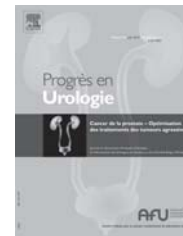




Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Place de la médecine nucléaire au sein de la prise en charge du cancer de la prostate

Nuclear medicine for prostate cancer management

B. Erra^a, B. Pradere^{b,*}

^aService de médecine nucléaire, CHRU Tours, Tours, France

^bService d'urologie, CHRU Tours, Tours, France

MOTS CLÉS

Médecine nucléaire ;
Cancer
de la prostate

KEYWORDS

Nuclear medicine;
Prostate cancer

Résumé

La médecine nucléaire est une spécialité primordiale dans l'évaluation et la prise en charge du cancer de la prostate. Son développement récent, notamment au travers de l'imagerie métabolique et la thérapie isotopique, en fait un acteur majeur dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique. L'objectif de cet article était de reporter sa place au sein des différents stades de la maladie au travers d'une revue compréhensive des recommandations nationales et internationales.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Nuclear medicine is a keystone specialty in the evaluation and management of prostate cancer. Its recent development, particularly through metabolic imaging and isotope therapy, has made it a major gamechanger in the management of metastatic prostate cancer. The aim of this article was to postpone its place within the various stages of the disease through a comprehensive review of national and international recommendations.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers en France, aux États-Unis il représente plus de 160 000 nouveaux cas par an et 27 000 décès. Il est au cinquième rang des décès par cancer tous sexes confondus [1]. Néanmoins, on constate une diminution de la mortalité induite par cancer de la prostate

depuis la fin des années 1990. Cette diminution peut s'expliquer par de nombreux facteurs, parmi lesquels la constante amélioration des outils diagnostiques à disposition permettant le diagnostic, la stadification, l'évaluation de la réponse au traitement ou la surveillance du cancer de la prostate.

La médecine nucléaire, spécialité d'imagerie fonctionnelle et métabolique, a toujours eu une place importante dans

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : benjaminpradere@gmail.com (B. Pradere).

la prise en charge du cancer de la prostate (scintigraphie osseuse, imagerie métabolique [tomographie par émission de positrons (TEP)-CT et TEP-imagerie par résonance magnétique (IRM)], thérapie isotopique). Avec l'essor des innovations technologiques qu'elle connaît, la médecine nucléaire est présente dès le diagnostic au stade localisé, jusqu'au stade métastatique pour le diagnostic, voire pour le traitement, de par les différentes propriétés des radiopharmaceutiques utilisés. Elle est utile depuis très longtemps dans la prise en charge du cancer de la prostate, initialement grâce à la scintigraphie osseuse qui permet de rechercher l'existence de métastases osseuses, puis, plus récemment, avec la tomographie par émission de positrons couplée à la tomographie par émission de positrons (TEP/TDM) à la ¹⁸F-fluoro-choline (¹⁸F-Choline) qui permet une prise en charge précoce et adaptée des récurrences biochimiques de ce cancer. Dans une quête permanente de rapidité de détection et d'amélioration de la précision, de nouveaux radiopharmaceutiques émergent, comme la TEP/TDM aux analogues du *Prostatic Specific Membrane Antigen* (PSMA) ou la TEP/TDM à la fluciclovine. D'autre part, la médecine nucléaire permet la réalisation de traitement par radiothérapie interne vectorisée ; dans ce domaine, quelques études récentes suggèrent la possibilité de traiter certains cancers de la prostate par les analogues du PSMA marqués au ¹⁷⁷Lutécium ou avec l'actinium-225 émetteur alpha [2,3]. L'objectif de cet article était de réaliser une synthèse (avis d'experts) des différents outils que la médecine nucléaire propose aux différents stades de la prise en charge du cancer de la prostate en restant néanmoins limités aux recommandations actuelles [4-6].

Bilan d'extension initial au stade localisé

Dans le cadre du bilan d'extension initial, c'est la scintigraphie osseuse aux phosphonates marqués au technétium 99 m (^{99m}Tc) qui est toujours le premier examen de référence (ou en alternative la TEP au ¹⁸fluorure de sodium [¹⁸F-Na]), elle est recommandée dans le bilan d'extension métastatique des cancers de la prostate à haut risque de d'Amico ou à risque intermédiaire International Society of Urological Pathology (ISUP) 3. Sa sensibilité reste principalement liée au taux de PSA avec une détection des métastases de façon significative à partir d'un taux de *Prostate Specific Antigen* (PSA) > 20ng/mL. Par ailleurs elle reste recommandée quel que soit le score pronostique si le patient présente des symptômes osseux. La spécificité de la scintigraphie osseuse s'est nettement améliorée depuis l'apparition des appareillages hybrides (*Single Photon Emission Computed Tomography* [SPECT]-CT) qui permettent de réaliser lors d'un seul examen une tomoscintigraphie couplée à un CT-scanner. Concernant les techniques de l'imagerie métabolique, le TEP-CT ¹⁸F-Na (fluorure de sodium) a des performances diagnostiques supérieures par rapport à la scintigraphie osseuse classique, la durée de l'examen est réduite et la qualité des images n'est pas influencée chez les patients traités par biphosphonates. Néanmoins, elle reste moins utilisée en France du fait d'un faible apport diagnostique comparativement à la scintigraphie osseuse en tomographie par émission monophotonique (TEMP)/TDM.

Pour la recherche d'adénopathies et de métastases osseuses, la TEP à la ¹⁸F-Choline chez les patients à haut risque de d'Amico

avec une intention de traitement curatif a sa place [6]. De plus la TEP à la ¹⁸F-Choline (ou les analogues de PSMA [⁶⁸Ga-PSMA, ¹⁸F-DCFPyl]) peut être utilisée pour améliorer la planification avant radiothérapie curative initiale ou adjuvante.

Les autres techniques telles que les TEP à la *18-Fluorocyclobutane-1-Carboxylic Acid* (FACBC) (analogue de synthèse d'acide aminé [isoleucine] incorporé dans les cellules par des transporteurs actifs d'acides aminés [ASC et *L-Type Amino Acid Transporter 1* (LAT1)] et non incorporé dans les protéines faiblement éliminées par voie urinaire) ou les analogues du PSMA ne sont, pour l'instant, pas indiquées dans le bilan d'extension initial du cancer de la prostate.

Récidive biochimique

Lors d'une récurrence biochimique après prostatectomie, lorsque le PSA est ≥ 1 ng/mL, un bilan d'imagerie est nécessaire uniquement si celui-ci peut modifier la prise en charge thérapeutique [5]. La TEP à la ¹⁸F-Choline et le PET-PSMA sont recommandés plus particulièrement si le taux de PSA est > 2 ng/mL. Pour des taux de PSA entre 1-2 ng/mL, la cinétique rapide du PSA avec un temps de doublement ≤ 6 mois permet de sélectionner les patients à haute probabilité de TEP à la F-Choline contributive [6]. En cas de PSA ≥ 1 ng/mL, la TEP aux analogues du PSMA peut être proposée [4-6].

En cas de récurrence biochimique après radiothérapie, les TEP aux analogues du PSMA ou à la ¹⁸F-Choline peuvent être proposées, à la recherche d'une extension ganglionnaire locorégionale ou métastatique à distance si un traitement curatif peut être proposé.

Dans tous les cas, si l'ensemble du bilan d'imagerie de première intention n'est pas contributif, la TEP aux analogues du PSMA peut être proposée pour l'exploration des récurrences biologiques [6].

La scintigraphie osseuse a une faible sensibilité de détection des métastases osseuses en cas de PSA ≤ 10 ng/mL, elle n'est donc pas indiquée en cas de récurrence biochimique avant ces valeurs sauf en cas de patient présentant des symptômes osseux.

La TEP ⁶⁸Ga-PSMA est l'une des techniques les plus étudiées à ce jour et a fait son entrée dans les recommandations internationales. Son utilisation est actuellement indiquée dans l'évaluation de la récurrence biochimique ou dans le bilan d'extension des cancers au stade avancé. Une récente méta-analyse incluant 4 790 patients provenant de 37 études montrait en fonction du taux de PSA 0-0,19, 0,2-0,49, 0,5-0,99, 1-1,99, et ≥ 2 ng/mL, des taux de positivité respectivement de 33, 45, 59, 75 et 95 %, le score de Gleason n'étant pas retrouvé comme un facteur prédictif de positivité [10]. Néanmoins, en cas de récurrence biochimique, la TEP ⁶⁸Ga-PSMA était plus fréquemment positive au niveau de la prostate après radiothérapie (52 %) comparativement à la prostatectomie (22 %). Son utilisation améliore la détection des métastases lors de la récurrence biochimique et notamment pour les taux de PSA bas (> 0,2 ng/mL : 33 % de positivité ; 0,2-0,5 ng/mL : 45 % de positivité).

L'impact de l'utilisation de la TEP ⁶⁸Ga-PSMA sur la prise en charge thérapeutique a d'ailleurs été étudié récemment dans une méta-analyse [11]. La positivité de la TEP entraînait une modification de la prise en charge thérapeutique des patients ayant une récurrence biochimique avec une augmentation de l'utilisation de la radiothérapie (de 56 à 61 %), de la chirurgie

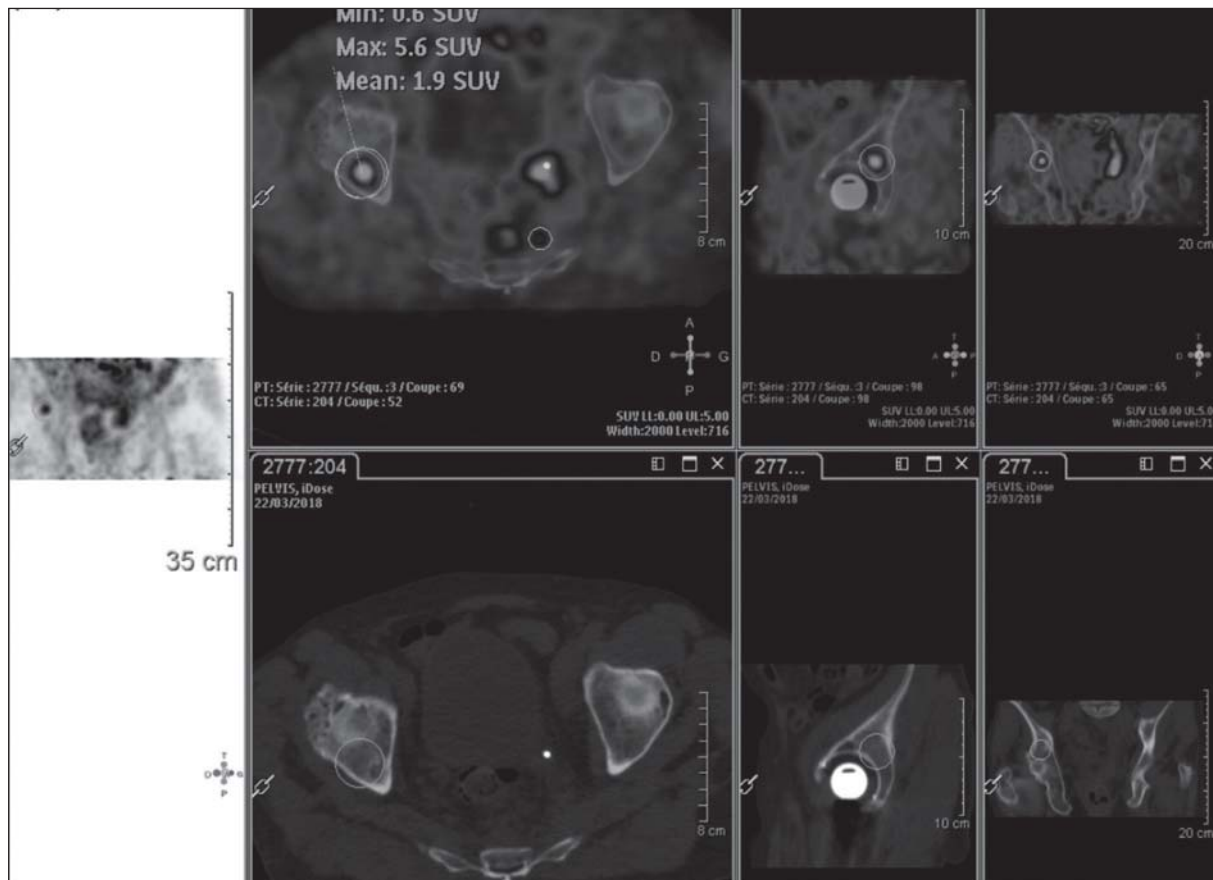


Figure 1. TEP à la ^{18}F -Choline dans le cadre du bilan d'extension initiale de cancer de la prostate peu différencié – localisation osseuse secondaire – CHU Tours.

(de 1 à 7 %), des traitements focaux (de 1 à 2 %), ainsi que des traitements multimodaux (de 2 à 6 %), alors qu'on notait une nette diminution de l'utilisation des traitements systémiques (de 26 à 12 %) et de l'abstention thérapeutique (de 14 à 11 %). Cet impact sur la modification du traitement avec une plus grande implication des traitements locaux suggère que cet examen va devenir un outil essentiel dans la prise en charge de ces patients.

Évaluation de la réponse aux traitements

À ce jour, l'évaluation de la réponse aux traitements par des imageries de médecine nucléaire n'est pas recommandée de façon systématique. Seule la scintigraphie osseuse peut être proposée pour l'évaluation de la réponse aux traitements systémiques (hormonothérapie, chimiothérapie) des métastases osseuses de cancer de la prostate [5]. La TEP à la F-Choline quant à elle, bien que pouvant avoir un intérêt, n'est pas recommandée pour l'évaluation des traitements systémiques des patients résistants à la castration.

Surveillance

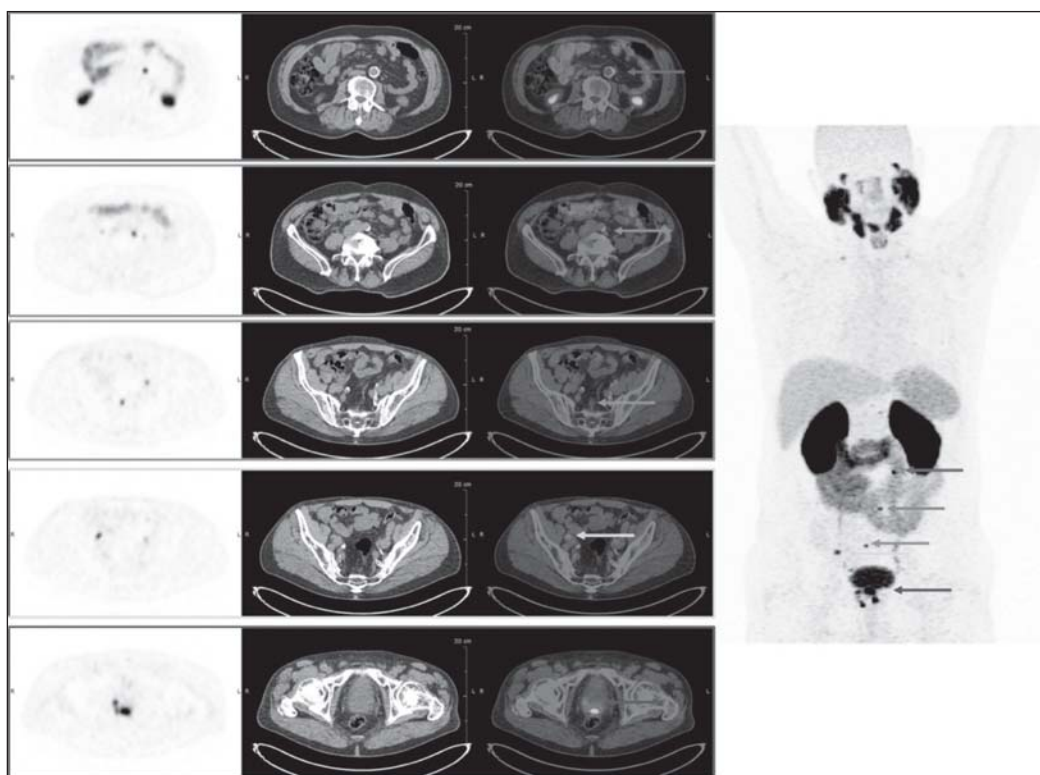
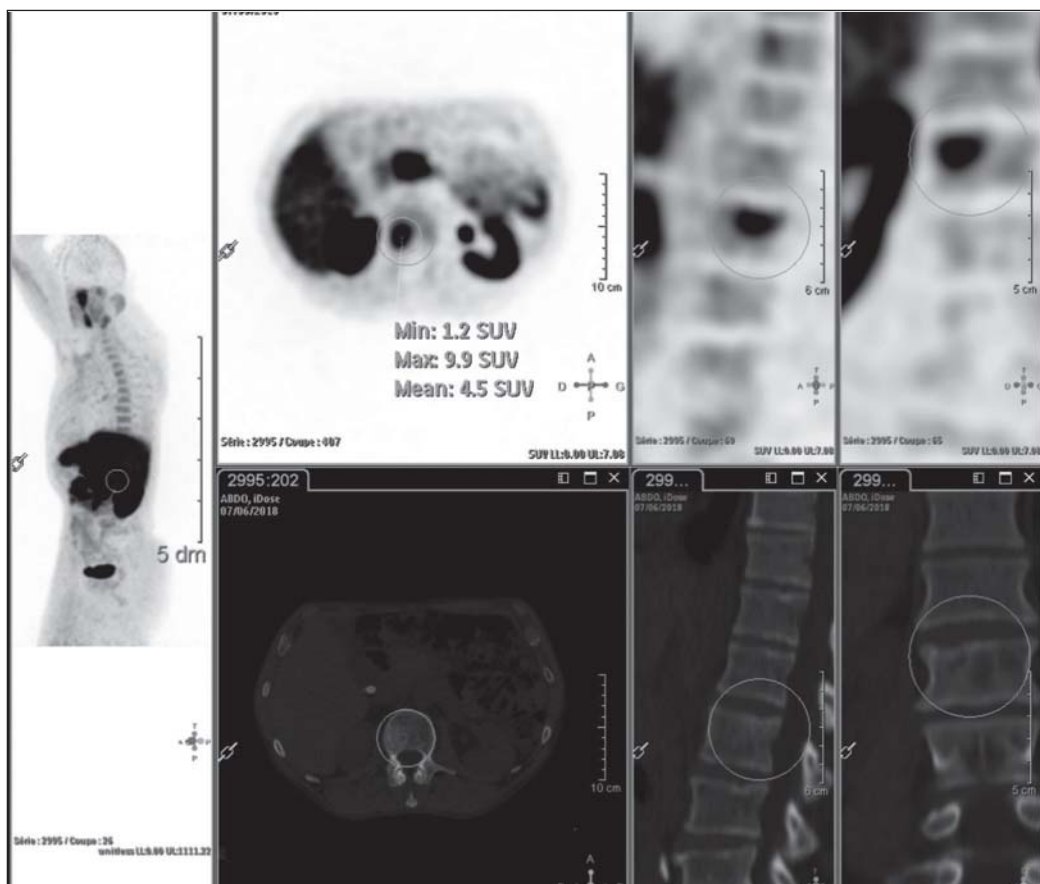
Actuellement il n'existe aucune place de l'imagerie nucléaire dans le cadre du suivi des patients atteints d'un cancer de

la prostate. La surveillance par des examens d'imageries nucléaires des patients en cours de traitement n'est pas recommandée en l'absence de symptômes ou de récurrence biochimique [5].

Traitement

$^{223}\text{Radium}$

Pour les cancers de la prostate métastatiques, résistants à la castration, le radium 223 (radiopharmaceutique émetteur alpha) a montré, au travers de l'étude *Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer (ALSYMPCA)*, une augmentation de la survie globale de 3,6 mois [10-12] (comparativement au placebo) mais surtout un retard au délai de survenue de complications osseuses liées aux métastases (dont la douleur) de 5,1 mois (contre placebo) et peut donc être proposé dans ce but [11-13]. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2013 (amélioration du service médical rendu [ASMR] V – mineur) en monothérapie dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues. En l'absence de données suffisantes, sa place dans la séquence chronologique vis-à-vis de l'acétate d'abiratéronne reste à ce jour à préciser, de nombreux essais



Figures 2 et 3. TEP-choline : récurrence biochimique, PSA 4,5 ng/mL, foyer osseux en L2 isolé – CHU Tours. Patient présentant une récurrence biologique avec un PSA à 2,7 après radiothérapie et doute sur une récurrence locale à l'IRM. TEP-choline, visualisation d'une récurrence prostatique mais doute sur une atteinte ganglionnaire. Confirmation de la récurrence prostatique et ganglionnaire grâce à la TEP-PSMA.

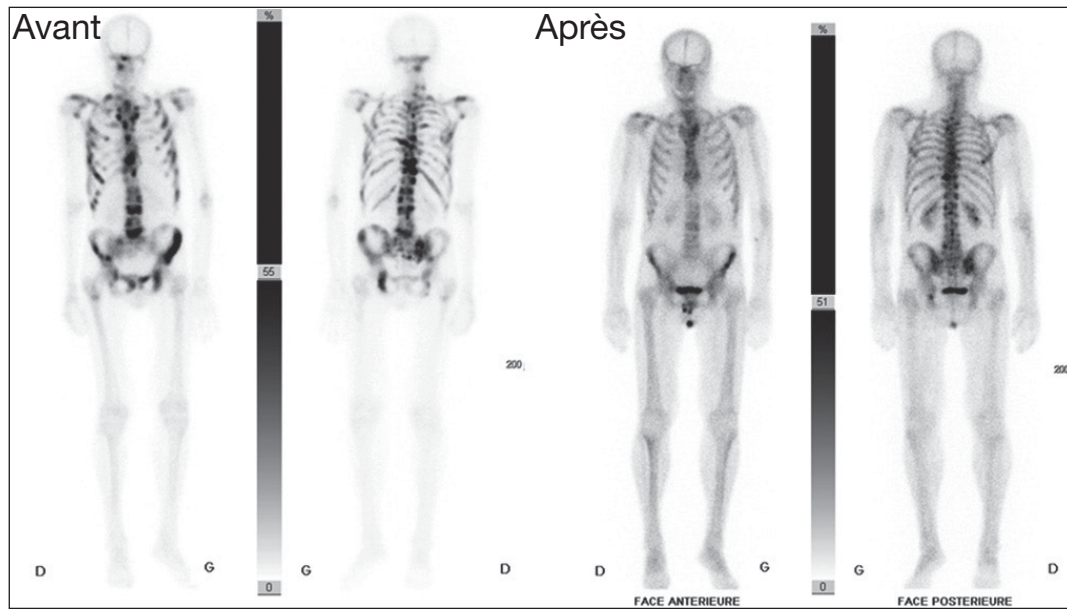


Figure 4. Évaluation de la réponse à l'hormonothérapie au niveau osseux – Scintigraphies osseuses comparatives – CHU Tours.

sont actuellement en cours pour évaluer son action en association à d'autres traitements (hormonothérapie de seconde génération, chimiothérapie, etc.).

¹⁷⁷Lu-PSMA-617

En 2018, de nombreuses études de phase 2 concernant ce marqueur ont été publiées dans la littérature [2, 12-14]. Hofman et al. ont réalisé une étude prospective de phase 2 évaluant l'efficacité du ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 chez 30 patients présentant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration après traitement par taxanes ou hormonothérapie de seconde génération. Une diminution d'au moins 50 % du PSA était retrouvée chez 57 % des patients, une réponse radiologique objective était retrouvée dans 82 % des cas, avec 29 % de réponse complète. Il existait une très bonne tolérance du traitement avec seulement 10 % d'effets indésirables de grade 4 (thrombocytopenie attribuable au traitement dans seulement 3 % des cas) [2]. Une méta-analyse évaluant les différentes études sur le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, qui incluait 455 patients, retrouvait une diminution du PSA dans 68 % des cas dont 34 % avec une diminution du PSA de plus de 50 % [3].

Le traitement du cancer de la prostate par des radionucléides comme le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 est l'un des axes thérapeutiques les plus attendus au cours des prochaines années. Bien que les études actuelles soient réalisées sur de faibles effectifs et le plus souvent rétrospectives, les résultats très encourageants des études prospectives portent à penser que la médecine nucléaire trouvera prochainement sa place dans la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate métastatique. Un essai randomisé de phase 2 comparant le cabazitaxel au ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 a d'ailleurs débuté en Australie (NCT03392428), tout comme d'autres essais randomisés européens évaluant l'association d'un traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 avec d'autres thérapies.

Conclusion

Aujourd'hui la place de la médecine nucléaire et de l'imagerie métabolique est grandissante dans la prise en charge du cancer de la prostate. Elle intervient dès l'évaluation du bilan d'extension et trouve une place de plus en plus importante lors de la récurrence biochimique. Sa place dans la prise en charge du cancer de la prostate est constamment réévaluée avec l'arrivée de nouveaux radiopharmaceutiques de plus en plus spécifiques. L'avenir étant principalement marquée par son impact sur les modifications de prise en charge du cancer métastatique ainsi que la place de la théranostique dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.

Liens d'intérêts

B. Erra : l'auteur n'a aucun conflit d'intérêts à déclarer.

B. Pradere : l'auteur n'a aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Remerciements

Cet article fait partie du numéro supplément *Cancer de la prostate – Optimisation des traitements des tumeurs agressives* réalisé avec le soutien institutionnel d'Ipsen.

Références

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7-30.
- [2] Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radioligand treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(6):825-33.
- [3] Kim YJ, Kim YI. Therapeutic Responses and Survival Effects of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic

- Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2018;43(10):728-34.
- [4] Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, et al. [French ccAFU guidelines – Update 2018-2020: Prostate cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2018;28(12S):S79-S130.
- [5] EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.
- [6] Salaün PY, Abgral R, Malard O, et al. [Update of the recommendations of good clinical practice for the use of PET in oncology]. *Bull Cancer (Paris)* January 2019.
- [7] Kwee SA, DeGrado T. Prostate biopsy guided by 18F-fluorocholine PET in men with persistently elevated PSA levels. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(8):1567-9.
- [8] Igerc I, Kohlfürst S, Gallowitsch HJ, et al. The value of 18F-choline PET/CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(5):976-83.
- [9] Fei B, Schuster DM. PET Molecular Imaging-Directed Biopsy: A Review. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209(2):255-69.
- [10] Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* February 2019.
- [11] Han S, Woo S, Kim YJ, et al. Impact of 68Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2018;74(2):179-90.
- [12] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-23.
- [13] van der Doelen MJ, Mehra N, Hermsen R, et al. Patient Selection for Radium-223 Therapy in Patients With Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: New Recommendations and Future Perspectives. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(2):79-87.
- [14] Emmett L, Crumbaker M, Ho B, et al. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of 177Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(1):15-22.