

Le PET-CT PSMA dans le cancer prostatique



Dr Gauthier Namur

chef de service
service de médecine nucléaire

INTRODUCTION

Dans les pays occidentaux, l'adénocarcinome prostatique est la tumeur maligne la plus fréquente chez l'homme et représente pour lui la 3^e cause de mortalité par cancer. Ces dernières années, l'imagerie par PET-CT PSMA (*prostate-specific membrane antigen*) est devenue un allié précieux pour l'équipe médicale en charge d'un patient. Face à lui, les questions sont souvent les mêmes : est-il possible de le traiter de manière curative ? Est-il possible de le traiter de manière minimalement invasive ? Existe-t-il une récurrence tumorale ? Si oui, quelle est la localisation de cette récurrence ?

PSMA est une enzyme transmembranaire de type II. Contrairement à ce que laisse entendre sa dénomination, son expression n'est pas spécifique aux tissus prostatiques et est retrouvée notamment dans le cerveau, les glandes salivaires, les reins et l'intestin grêle. Cependant, et bien que sa fonction y soit incomplètement élucidée, le PSMA est fortement surexprimé dans > 90 % des cellules prostatiques cancéreuses et, ce, d'autant plus que la tumeur est agressive. Son expression y est 100 à 1.000 fois supérieure à celle retrouvée dans d'autres tissus et cette différence permet d'imaginer un rapport tumeur / bruit de fond favorable à une imagerie par PET-CT ainsi que la possibilité d'une approche thérapeutique du PSMA, avec une irradiation acceptable des tissus sains et un bon ciblage de la tumeur. Les recherches ont ainsi permis

le développement de multiples ligands du PSMA qui se fixent avec une très forte affinité et une très forte spécificité sur le site catalytique qui est situé sur le domaine extramembranaire de l'enzyme. Ces « vecteurs » peuvent être marqués avec différents isotopes radioactifs pour former des couples radio-pharmaceutiques (radio-traceurs) adaptés soit à l'imagerie, soit à la thérapeutique. Le terme théranostique est employé pour décrire cette utilisation combinée d'un ligand du PSMA thérapeutique et d'un même ligand à usage diagnostique, l'imagerie PET-CT permettant d'identifier et de quantifier la présence de la cible, de suivre son évolution au cours du temps et éventuellement, d'adapter la dose du traitement (dosimétrie personnalisée).

PERFORMANCES ET INDICATIONS DU PET-CT PSMA

Stadification initiale avant traitement primaire (chirurgie ou radiothérapie) chez les patients avec maladie à haut risque

Lors de la stadification initiale, les patients avec maladie à haut risque (Gleason 7-10, PSA > 20 ng/ml, stade clinique ≥ T3) ont une probabilité accrue de présenter des métastases ganglionnaires, souvent infra-radiologiques, et/ou des métastases osseuses. Actuellement, il n'existe pas de guidelines appuyant l'utilisation du PET-CT PSMA dans cette indication. Plusieurs études ont toutefois démontré la supériorité de cet examen par rapport à l'IRM, la TDM et la scintigraphie osseuse. Notamment, une étude prospective, randomisée et multicentrique a récemment démontré une fiabilité diagnostique du PET-CT PSMA de 27 % supérieure à celle de l'imagerie par TDM et scintigraphie osseuse pour la détection des lésions métastatiques lors du bilan de départ (92 % vs 65 % ; $p < 0.0001$)⁽¹⁾.

Le cancer de la prostate avec envahissement ganglionnaire a longtemps été considéré comme une maladie systémique, sans indication de traitement local. Cette stratégie est néanmoins remise en question depuis la démonstration d'un bénéfice en termes de contrôle local et régional de l'irradiation

**L'ADÉNOCARCINOME PROSTATIQUE
REPRÉSENTE LA 3^E CAUSE DE
MORTALITÉ PAR CANCER CHEZ
L'HOMME.**

de la prostate et des aires ganglionnaires en cas d'atteinte ganglionnaire au diagnostic⁽²⁾. De par ses performances en termes de stadification ganglionnaire, le PET-CT PSMA permettrait de sélectionner les patients ayant une atteinte ganglionnaire «N+» qui pourraient bénéficier d'une irradiation curative des aires ganglionnaires, en adaptant les volumes traités et la dose délivrée. Un bénéfice potentiel de cette approche en termes de survie globale reste toutefois non démontré.

Détection du ou des sites de récurrence après le traitement primaire (indication principale)

Chez les patients présentant une récurrence biochimique, le but du PET-CT PSMA est de guider les thérapies en fonction du ou des sites métastatiques. Ceci inclut une lymphadénectomie pelvienne et/ou une radiothérapie de rattrapage.

Il s'agit de la technique d'imagerie la plus performante pour la détection des récurrences métastatiques ganglionnaires et à distance. En cas de récurrence biochimique après prostatectomie radicale, chez les patients candidats à une radiothérapie de rattrapage, le PET-CT PSMA est l'examen de référence, avec une excellente valeur prédictive négative. Les patients avec un examen négatif, ou qui présentent des anomalies limitées au lit prostatique, ont une meilleure survie sans progression en dépit de traitements plus ciblés⁽³⁾.

Chez les patients avec cancer prostatique résistant à la castration, la TDM abdomino-pelvienne et la scintigraphie osseuse sont actuellement les examens les plus utilisés pour distinguer les patients avec ou sans métastases, sachant que la stratégie thérapeutique diffère entre ces deux conditions. Or, le PET-CT PSMA détecte un ou plusieurs sites métastatiques chez de nombreux patients sans métastase documentée sur base du bilan d'imagerie conventionnelle⁽⁴⁾.

La sensibilité de l'examen est positivement corrélée au taux de PSA. La réalisation d'un PET-CT PSMA apparaît nécessaire en cas de taux de PSA > 2.0

ng/mL après prostatectomie radicale chez les patients candidats à une radiothérapie de rattrapage, avec un taux de détection du ou des foyers de rechute dans 95 % des cas. Cette recommandation atteint un fort niveau d'évidence. Mais déjà à un taux de PSA compris entre 0.5 et < 2ng/mL, la réalisation d'un PET-CT PSMA entraîne des modifications majeures de la prise en charge chez plus de la moitié des patients. En cas de PSA bas, les facteurs prédictifs d'un PET-CT PSMA positif sont une vitesse élevée de la progression du PSA et l'administration d'une thérapie de déprivation androgénique au moment de l'examen⁽⁵⁾.

L'Association Européenne d'Urologie (AEU) recommande de réaliser un PET-CT PSMA dans tous les cas de récurrence biochimique – que ce soit après prostatectomie radicale ou radiothérapie primaire – ou en cas de persistance d'une positivité du PSA après chirurgie. De manière plus synthétique, l'AEU suggère de réaliser un PET-CT PSMA si le résultat est susceptible d'influencer la décision thérapeutique⁽⁶⁾.

SÉLECTION DE PATIENTS AVEC CANCER PROSTATIQUE MÉTASTATIQUE RÉSISTANT À LA CASTRATION POTENTIELLEMENT ÉLIGIBLES POUR UNE RADIOTHÉRAPIE VECTORISÉE PAR RADIOLIGAND DU PSMA (THÉRANOSTIQUE)

Les ligands du PSMA peuvent être associés à un radio-isotope émetteur β^- ou α et avoir dans ce cas un effet thérapeutique, ces particules étant très énergétiques et avec un parcours moyen faible dans les tissus biologiques. L'isotope le plus utilisé pour les applications thérapeutiques est le Lutétium 177 (¹⁷⁷Lu, émetteur β^-). Le second isotope le plus utilisé est l'Actinium 225 (²²⁵Ac, émetteur α).

Les modalités du traitement consistent en l'injection intraveineuse lente du radiopharmaceutique. Le nombre de cycles de traitement est de 3 ou 4, espacés de 6 à 8 semaines.

Les études disponibles ont systématiquement démontré un taux de réponse biochimique impres-

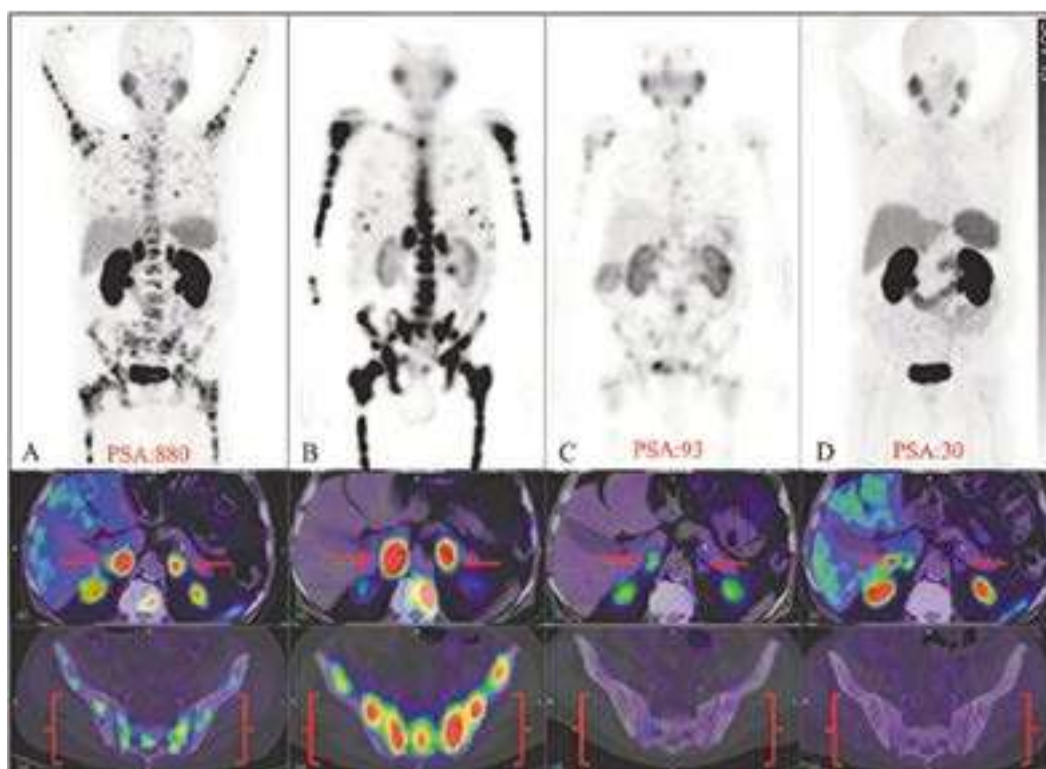
sionnant (diminution de $\geq 50\%$ du taux de PSA chez environ 40 % des patients) et une faible toxicité (thrombopénie, xérostomie)⁽⁷⁻⁸⁾. Comme souvent, les essais randomisés initiaux sont limités aux patients à des stades fort avancés de la maladie et déjà multitraités. Toutefois, le bon profil de tolérance laisse entrevoir la possibilité d'un développement rapide d'études cliniques plaçant ces traitements avant chimiothérapie et/ou comme agents additifs, voire synergistiques.

FAUX POSITIFS

S'il est absent d'un endothélium vasculaire normal, la surexpression du PSMA est en lien avec la néo-angiogenèse des tumeurs prostatiques, mais aussi d'autres tumeurs solides. Ainsi, il existe des faux positifs du PET-CT PSMA tels que, entre autres, les néoplasies coliques, thyroïdiennes, œsophagiennes, cérébrales ou encore le carcinome rénal pour lequel l'intérêt d'une utilisation dédiée de l'imagerie par PET-CT PSMA est actuellement à l'étude.

figure 1 – Principe de la « théranostique »

Images reproduites avec l'autorisation du Pr Michael Hofman⁽⁸⁾ démontrant une réponse thérapeutique exceptionnelle



- A. Stadification initiale par PET-CT PSMA montrant une dissémination métastatique au niveau du squelette et des surrénales.
- B. Après un cycle de radiothérapie vectorisée au ^{177}Lu -PSMA, réalisation d'un SPECT-CT témoignant de la bonne captation du radio-traceur thérapeutique au niveau des lésions métastatiques (NB : ce contrôle par SPECT-CT est rendu possible grâce à une émission par le ^{177}Lu de photons γ aux côtés de son émission des particules thérapeutiques β^-).
- C. PET-CT PSMA après deux cycles de radiothérapie vectorisée au ^{177}Lu -PSMA, montrant une nette réduction de la captation par rapport au bilan initial. Nette chute du taux de PSA.
- D. PET-CT PSMA un mois plus tard démontrant une réponse complète. Pas de cycle supplémentaire de ^{177}Lu -PSMA administré.
- Les valeurs correspondantes de PSA sont fournies. A trois mois de la fin du traitement, le taux était descendu à 7,3 ng/ml.

ACCESSIBILITÉ

Actuellement, l'imagerie par PET-CT PSMA est le plus souvent réalisée grâce à un marquage d'un ligand du PSMA avec le radio-isotope gallium 68 (^{68}Ga). Cette méthode présente plusieurs désavantages : disponibilité réduite, coûts élevés, faible production (peu d'examens réalisables), demi-vie courte du ^{68}Ga n'autorisant pas une livraison du radio-traceur pour un partage avec d'autres services de médecine nucléaire distants. Une alternative est, comme pour ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG), de marquer un ligand du PSMA avec du fluor 18 (^{18}F). Il est probable que ce soit cette méthode qui se généralise à l'avenir. En effet, les radio-traceurs marqués au ^{18}F sont davantage propices à une production décentralisée à large échelle avec livraison vers des services de médecine nucléaire clients. Par ailleurs, les propriétés physiques du ^{18}F permettent d'obtenir une meilleure qualité des images que celles obtenues avec du ^{68}Ga (amélioration de la résolution).

Concernant la radiothérapie vectorisée par radioligand du PSMA, technique fort prometteuse, sa place exacte reste à définir. Elle n'est actuellement réalisée que dans deux centres en Belgique (Institut Jules Bordet et AZ Groeninge) mais une mise à disposition plus large apparaît plausible à l'horizon 2022.

CONCLUSIONS

La réalisation d'un PET-CT PSMA :

- est à proposer en cas de récurrence biochimique après traitement primaire par chirurgie ou radiothérapie dans tous les cas où cela est susceptible de modifier la prise en charge thérapeutique et certainement si le taux de PSA est > 2.0 ng/mL après prostatectomie radicale⁽⁹⁾
- peut être proposée lors du bilan d'extension initial chez les patients à haut risque – voire à risque intermédiaire – aux côtés de l'IRM multiparamétrique, compte tenu d'une meilleure stadification ganglionnaire avec impact sur la prise en charge

RÉFÉRENCES

1. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020 ; 395 (10231): 1208-1216.
2. James ND, Spears MR, Clarke NW et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol.* 2016 ; 2 : 348.
3. Emmett L, Metser U, Bauman G et al. Prospective, Multisite, International Comparison of ^{18}F -Fluoromethylcholine PET/CT, Multiparametric MRI, and ^{68}Ga -HBED-CC PSMA-11 PET/CT in Men with High-Risk Features and Biochemical Failure After Radical Prostatectomy: Clinical Performance and Patient Outcomes. *J Nucl Med* 2019 ; 60 (6) : 794-800.
4. EANM NucMed Clinical Decision support : <https://www.nucmed-cds.app/>
5. Perera M, Papa N, Christidis D et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (^{68}Ga)-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016 ; 70 (6) : 926-937.
6. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. ^{68}Ga -labeled prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography/computed tomography for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2018 ; 4 (5) : 686-693.
7. Rahbar K, Ahmadzadehfard H, Kratochwil C et al. German multicenter study investigating ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med.* 2017 ; 58:85-90.
8. Heck MM, Tauber R, Schwaiger S et al. Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with (^{177}Lu)-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European urology.* 2019 ; 75:920-6.
9. Irvani A, Violet J, Azad A, Hofman MS. Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen (PSMA) theranostics: practical nuances and intricacies. *Prostate Cancer and Prostatic H Dis.* 2020 ; 23(1) : 38-52.



CONTACT / RENDEZ-VOUS SERVICE DE MÉDECINE NUCLÉAIRE

CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 50
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 62 00