



**HAL**  
open science

## **TEP/TDM et récurrence biologique d'adénocarcinome prostatique : apport du 68Ga-PSMA-11 lorsque la 18F-fluorocholine n'est pas contributive**

M. Gauthé, O. Belissant, A. Girard, J. Zhang Yin, J. Ohnona, S. Cottureau,  
V. Nataf, S. Balogova, D. Pontvert, T. Leuret, et al.

### ► **To cite this version:**

M. Gauthé, O. Belissant, A. Girard, J. Zhang Yin, J. Ohnona, et al.. TEP/TDM et récurrence biologique d'adénocarcinome prostatique : apport du 68Ga-PSMA-11 lorsque la 18F-fluorocholine n'est pas contributive. Progrès en Urologie, 2017, 27 (8-9), pp.474-481. 10.1016/j.purol.2017.04.004 . hal-01540374

**HAL Id: hal-01540374**

**<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01540374v1>**

Submitted on 16 Jun 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

TEP/TDM et récurrence biologique d'adénocarcinome prostatique: apport du <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 lorsque la <sup>18</sup>F-fluorocholine n'est pas contributive

Titre court : TEP/TDM au PSMA dans la récurrence biologique des cancers prostatiques

Mathieu Gauthé <sup>1</sup>

Ophélie Belissant <sup>1</sup>

Antoine Girard <sup>1</sup>

Jules Zhang Yin <sup>1</sup>

Jessica Ohnona <sup>1</sup>

Anne-ségolène Cottreau <sup>1</sup>

Valérie Nataf <sup>1</sup>

Sona Balogova <sup>1</sup>

Dominique Pontvert <sup>2</sup>

Thierry Leuret <sup>3</sup>

Bertrand Guillonnet <sup>4</sup>

Olivier Cussenot <sup>5</sup>

Jean-Noël Talbot <sup>1</sup>

1- Médecine Nucléaire, Hôpital Tenon, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

2- Radiothérapie, Institut Curie, Paris, France

3- Urologie, Hôpital Foch, Université St-Quentin-en-Yvelines, France

4- Urologie, Hôpital de la Croix-Saint-Simon, Paris, France

5- Urologie, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris, France

Correspondance :

Mathieu Gauthé, Médecine Nucléaire, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75020, Paris, France.

mathieugauthe@yahoo.fr

Tel:+33156017842 ; Fax:+33156016171

Conflits d'intérêt: Aucun.

Financements: Aucun.

TEP/TDM et récurrence biologique d'adénocarcinome prostatique: apport du  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 lorsque la  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine n'est pas contributive

Introduction: Depuis avril 2016, nous avons introduit la TEP/TDM avec ligand de l'antigène membranaire spécifique de la prostate marqué au gallium-68 (PSMA-11). Nous avons évalué son taux de positivité et son impact chez les patients en récurrence biologique de cancer de prostate, sans lésion affirmable en TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine (FCH).

Patients et méthodes : Ces patients ont été prospectivement inclus d'avril à décembre 2016.

La TEP/TDM a été effectuée 60 min après injection de 2 MBq/kg de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11. Trois sites anatomiques ont été considérés : loge prostatique, ganglions pelviens, et localisations à distance. L'impact des résultats de la TEP/TDM-PSMA-11 sur la prise en charge a été évalué en comparant les stratégies thérapeutiques proposées lors des réunions de concertation pluridisciplinaires.

Résultats : Trente-trois patients ont été inclus. La concentration sérique moyenne du PSA mesurée au cours du mois de la TEP/TDM-PSMA-11 était de 2,8 ng/mL. Vingt-cinq TEP/TDM-PSMA-11 (76%) étaient positives, 7 (21%) négatives et 1 (3%) douteuse. Sur 11 patients dont la TEP/TDM-FCH était douteuse, la TEP/TDM-PSMA-11 a confirmé les lésions douteuses dans 5 cas. Un suivi était disponible pour 18 patients (55%). Les résultats des TEP/TDM-PSMA-11 ont conduit à un changement de la prise en charge chez 12 patients (67%).

Conclusion : La TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 est efficace dans la localisation de la récurrence du cancer de la prostate, identifiant des cibles de maladie résiduelle non visualisées par les autres méthodes d'imagerie, changeant ainsi la prise en charge de 2 patients sur 3.

Mots clés : cancer de la prostate, récurrence biologique, TEP/TDM,  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine, ligand du PSMA  $^{68}\text{Ga}$ .

PET/CT and biochemical recurrence of prostate adenocarcinoma: added value of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 when <sup>18</sup>F-fluorocholine is non-contributive

**Introduction:** Since April 201, we have introduced PET/CT using a ligand of prostate-specific membrane antigen labeled with gallium-68 (PSMA-11). We aimed to evaluate its positivity rate and impact in patients presenting biochemical recurrence of prostate cancer whose <sup>18</sup>F-fluorocholine (FCH) PET/CT was non-contributive.

**Patients and methods:** Patients were prospectively included between April and December 2016. PET/CT was performed 60 min after injection of 2 MBq/kg of body mass of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11. Three anatomical areas were considered: prostatic lodge, pelvic lymph nodes and distant locations. The impact of PSMA-11 PET/CT was assessed by comparing changes in therapeutic strategy decided during multidisciplinary meeting.

**Results:** Thirty-three patients were included. The mean PSA serum level measured on the month of the PSMA-11 PET/CT was 2,8 ng/mL. Twenty-five (76%) PSMA-11 PET/CT were positive, 7 (21%) negative and 1 (3%) equivocal. Of 11 patients whose FCH PET/CT showed equivocal foci, PSMA-11 PET/CT confirmed those foci in 5 cases. Follow-up was available for 18 patients (55%). PSMA-11 PET/CT results led to a change in management in 12 patients (67%).

**Conclusion:** <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT is useful in detecting recurrence of prostate cancer, by identifying residual disease which was not detected on other imaging modalities and by changing management of 2 patients out of 3.

**Key words:** prostate cancer, biochemical recurrence, PET/CT, <sup>18</sup>F-fluorocholine, <sup>68</sup>Ga PSMA ligand.

## INTRODUCTION

La récurrence biologique des cancers de la prostate (RBCP) (augmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate ou PSA) se produit chez 20 à 30% des patients (1). Elle peut être en rapport avec une récurrence loco-régionale ou métastatique à distance. Il est donc important d'identifier par imagerie les localisations de récurrence afin de proposer un traitement loco-régional ou systémique optimal.

L'efficacité de la tomographie par émission de positrons couplée à la tomodensitométrie (TEP/TDM) utilisant la choline marquée au carbone-11 ou au fluor-18 (<sup>18</sup>F-fluorocholine ou FCH) pour localiser ces sites de RBCP est reconnue depuis plusieurs années, avec un taux de positivité moyen de 55 % déterminé lors d'une méta-analyse récente (2).

L'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) est exprimé par pratiquement tous les cancers de la prostate. Il dispose d'une fonction enzymatique de glutamate carboxypeptidase dont la signification physiopathologique n'est pas encore connue. Depuis quelques années, des ligands inhibiteurs de cet enzyme ont été marqués avec des radionucléides pour la TEP. L'un d'entre eux marqué au gallium-68, HBED-CC-PSMA (<sup>68</sup>Ga) aussi abrégé en « PSMA-11 », rencontre un intérêt croissant. Depuis peu, le PSMA-11 est disponible en France pour le diagnostic chez l'homme, sous le régime administratif de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative.

Le but de notre étude était d'évaluer les performances de la TEP/TDM-PSMA-11 chez les patients en RBCP, sans lésion affirmable en FCH, en rassemblant la première série de patients ayant pu en bénéficier en France. Un second objectif était d'évaluer son impact sur la prise en charge des patients.

## **PATIENTS ET METHODES**

### **Patients**

Entre avril et décembre 2016, ont été prospectivement inclus tous les patients présentant une RBCP et pour lesquels une TEP/TDM-PSMA-11 a été effectuée à l'hôpital Tenon car la TEP/TDM-FCH n'était pas contributive. Les critères d'inclusion étaient : patients avec un antécédent d'adénocarcinome prostatique prouvé histologiquement, traités de façon curative par chirurgie et/ou radiothérapie, considérés comme en rémission à l'issue du traitement initial, présentant durant le suivi une élévation de la concentration sérique du PSA par rapport au nadir confirmée sur au moins 2 dosages; ayant été explorés préalablement au moins par TEP/TDM-FCH avec un résultat négatif ou douteux. La TEP/TDM-PSMA-11 a été réalisée pour chaque patient après obtention d'une ATU nominative délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Les patients ont donné leur consentement écrit pour une utilisation des images de TEP/TDM à des fins de recherche.

### **Antécédents**

Ces patients avaient été traités par radiothérapie prostatique incluant les aires ganglionnaires pelviennes si indiqué, et/ou par prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire si indiqué. Pour chaque patient, nous avons relevé la date du diagnostic, le score de Gleason, la concentration sérique de PSA initiale, la date et le type du traitement de première ligne, les dates et traitements des récurrences, et pour la concentration sérique de PSA, le nadir, au moins 2 valeurs récentes élevées et le temps de doublement (exprimé en mois (3,4)).

### **Protocole TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11**

Le <sup>68</sup>Ga a été élué d'un générateur <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga (GalliaPharm, Eckert & Ziegler Radiopharma GMBH) et le marquage du PSMA-11 (10 µg) effectué selon les instructions de la firme

autorisée à distribuer le peptide sous ATU (IASON GmbH). Aucune préparation particulière des patients n'a été nécessaire; 2 MBq/kg de masse corporelle de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 ont été injectés en intraveineux. Soixante minutes plus tard, une TDM basse-dose sans injection de produit de contraste a été réalisée du vertex à mi-cuisse, selon un protocole standard pour la correction d'atténuation des images de TEP et comme aide à la localisation anatomique des foyers de fixation. L'acquisition TEP a été effectuée ensuite sur la même zone corporelle, à raison de 4 minutes par pas, en mode 3D, avec un champ de vue de 576 mm, une matrice de 144x144 ; les images ont été reconstruites grâce à un algorithme type OSEM comportant 3 itérations et 33 sous-ensembles.

### **Analyse des images**

Les images ont été interprétées par un médecin nucléaire expérimenté, en connaissance des données cliniques et des résultats des autres examens d'imagerie, de manière comparative entre TEP/TDM-FCH et au PSMA-11. Les éventuelles anomalies de fixation du PSMA-11 ont été cotées au niveau «patient » et par site anatomique selon une échelle en 3 points (0 : pas d'anomalie; 1 : anomalie de signification douteuse ; 2 : anomalie très probablement néoplasique) en tenant compte de l'intensité du bruit de fond et de leur localisation par rapport aux zones de forte activité physiologique. Trois sites anatomiques ont été considérés : loge prostatique, ganglions pelviens, et localisations à distance (incluant les ganglions lombos-aortiques, les ganglions extra-abdominaux, le squelette, les poumons, le foie et le cerveau). Chez les patients dont la TEP/TDM-FCH montrait des foyers de signification douteuse, les concordances et discordances avec les foyers de fixation du PSMA-11 ont été relevées.

## **Suivi des patients et évaluation de l'impact de la TEP/TDM-PSMA-11 sur la prise en charge**

Après la TEP/TDM, les patients ont été suivis par leur urologue ou radiothérapeute référent. L'impact des résultats de la TEP/TDM-PSMA-11 sur la prise en charge du patient a été évalué en comparant les stratégies thérapeutiques proposées lors des réunions de concertation pluridisciplinaires d'urologie réalisées avant et après l'examen.

### **Analyse statistique**

Les données ont été analysées en utilisant le logiciel de statistique SPSS (IBM©). Les valeurs des concentrations sériques de PSA mesurées au diagnostic et durant le mois de l'examen, ainsi que les temps de doublement de cette concentration sérique du PSA ont été comparés par un test t de Student entre le groupe des patients avec TEP/TDM-PSMA-11 positive et celui avec un examen négatif ou douteux. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

## **RESULTATS**

### **Patients**

Trente-trois patients correspondant aux critères d'inclusion ont bénéficié d'une TEP/TDM-PSMA-11 entre avril et décembre 2016 (Tableau 1). Du fait de l'augmentation de la concentration sérique du PSA, une première récurrence était suspectée chez 20 patients et une seconde récurrence (élévation de la concentration sérique du PSA par rapport à son nadir chez un patient ayant déjà été traité de manière curative pour RBCP) chez 13 patients. Vingt-huit patients (85%) avaient été prostatectomisés. Tous avaient bénéficié préalablement d'une TEP/TDM-FCH dans un délai moyen de 2,7 mois (extrêmes : 0 – 6). Chez 11 patients (33%), les résultats de la TEP/TDM-FCH étaient considérés comme douteux (sites : loge prostatique



seule dans 1 cas, foyers ganglionnaires pelviens seuls dans 5 cas, loge prostatique et ganglions pelviens dans 1 cas, foyers à distance dans 4 cas). Les 22 autres TEP/TDM-FCH (66%) étaient considérées comme négatives. La moyenne de la concentration sérique du PSA mesurée au cours du mois de la TEP/TDM-PSMA-11 était de 2,8 ng/mL (extrêmes : 0,1-11,3) et son temps de doublement moyen de 11,8 mois (extrêmes : 1,3-37,3).

## **Résultats de l'imagerie TEP/TDM**

### *Taux de positivité de la TEP/TDM au PSMA-11*

Vingt-cinq TEP/TDM-PSMA-11 (76%) ont été considérées comme positives, 7 (21%) comme négatives et 1 (3%) comme douteuse (Table 2). Sur les 25 examens positifs, un ou plusieurs foyers ont été détectés dans 32 sites : loge prostatique 8 fois, aires ganglionnaires pelviennes 17 fois et foyer(s) à distance 7 fois (ganglions lombo-aortiques 3 fois, atteinte ganglionnaire étendue 1 fois, squelette 2 fois, poumon 1 fois). Sur le seul examen au PSMA-11 considéré comme douteux, on notait une anomalie de fixation osseuse costale.

Entre le groupe des TEP/TDM-PSMA-11 positives et celui des examens négatifs ou douteux, nous n'avons pas trouvé de différence pour la concentration sérique de PSA au diagnostic initial (respectivement PSA=18,9 contre 7,4 ng/mL;  $p=0,2$ ) ou mesurée durant le mois de l'examen (PSA=3,0 contre 2,2 ng/mL;  $p=0,4$ ), ni pour le temps de doublement de la concentration sérique du PSA (11,8 contre 12,9 mois;  $p=0,8$ ), ni pour le score de Gleason initial ( $\text{Chi}^2=1,2$ ;  $p=0,9$ ). La plus faible valeur de concentration sérique de PSA correspondant à une TEP/TDM-PSMA-11 positive (révélant 2 ganglions pelviens très hyperfixants) était de 0,3 ng/mL. Le taux de positivité du PSMA-11 avec la concentration sérique de PSA était de 67% (4/6) pour moins de 0,5 ng/mL, 73% (8/11) entre 0,5 et 2 ng/mL et 81% (13/16) au-delà.

### *Relation entre résultats de la TEP/TDM-PSMA-11 et à la FCH*

Chez les 22 patients dont la TEP/TDM-FCH était négative, la TEP/TDM-PSMA-11 a été positive dans 17 cas (77%) et négative 5 fois (33%) (Tableau 3). Chez les 11 patients dont la TEP/TDM-FCH était douteuse, la TEP/TDM-PSMA-11 a été positive confirmant les lésions douteuses en TEP/TDM-FCH (examens concordants) dans 5 cas (46%), positive montrant d'autres foyers que ceux soupçonnés en TEP/TDM-FCH (examens discordants) dans 3 cas (27%), ou négative (examens discordants) dans 2 cas (18%) ; dans 1 cas, l'examen TEP/TDM est resté douteux avec le PSMA-11 comme avec la FCH, montrant la même fixation osseuse costale de nature incertaine.

#### *Suivi des patients et impact de la TEP/TDM-PSMA-11 sur leur prise en charge*

Le jour de l'analyse des données, un suivi après TEP/TDM-PSMA-11 était disponible pour 18 patients (55%), sur une durée moyenne de 2 mois (extrêmes: 1-7). Les résultats de la TEP/TDM-PSMA-11 ont conduit à un changement de la stratégie thérapeutique chez 12 patients (67%) : 6 décisions de radiothérapie ciblée sur les lésions hyperfixantes, 4 décisions de résection chirurgicale des lésions hyperfixantes (3 dans la loge prostatique et 1 curage ganglionnaire) et 2 décisions d'hormonothérapie. Les examens anatomopathologiques des pièces opératoires des 4 patients opérés (3 loges prostatiques et 1 curage ganglionnaire) ont permis de confirmer l'envahissement cancéreux des sites détectés.

Pour les 6 patients chez qui les résultats de la TEP/TDM-PSMA-11 n'ont pas entraîné de modification de la stratégie thérapeutique, une surveillance active a été poursuivie dans 4 cas, 1 patient a été traité par blocage androgénique et 1 patient a bénéficié d'une radiothérapie pelvienne (loge prostatique et aires ganglionnaires pelviennes). Ainsi, la positivité de la TEP/TDM-PSMA-11 a entraîné une modification de la stratégie thérapeutique dans 85% des cas, contre 20% en cas de négativité (Tableau 2).

Au jour de l'analyse des données, le recul n'était pas suffisant pour juger, grâce à la variation de la concentration sérique de PSA, de l'efficacité des traitements ciblés.

## **DISCUSSION**

Cet article rapporte la première série française de la TEP/TDM-PSMA-11, évaluant son taux de positivité ainsi que son impact sur la prise en charge des patients en RBCP dont l'imagerie, comportant une TEP/TDM-FCH, n'a pas permis de localiser la récurrence avec une certitude suffisante pour permettre une prise en charge optimale.

### *Taux de positivité, globalement et en relation avec la concentration sérique de PSA*

Nous avons observé que la TEP/TDM-PSMA-11 était positive chez environ 3 patients sur 4 (76%), mettant en évidence un ou plusieurs foyers au niveau de ganglions pelviens chez environ 1 patient sur 2 (52%), mais aussi dans la loge prostatique chez environ 1 patient sur 4 (24%). Ces taux de détection sont globalement semblables voire meilleurs que ceux des séries publiées. Une étude similaire à la nôtre portant sur 32 patients RBCP chez qui une TEP/TDM-FCH négative a fait pratiquer un examen au PSMA-11, a retrouvé un taux de positivité de cet examen de  $14/32=44\%$  ; lié à la concentration sérique de PSA : 29% entre 0,2 et 1 ng/mL, 46% entre 1 et 2 ng/mL et 71% au-delà (5).

D'autres études ont rapporté son taux de positivité en cas de récurrence du cancer de la prostate, sans qu'une TEP/TDM-FCH soit pratiquée ou prise en compte pour l'inclusion. Dans une série de 319 patients publiée en 2015 (6), au moins un foyer a été décelé en TEP/TDM-PSMA-11 chez 83% des patients. Dans une autre série de 248 patients en récurrence biologique après prostatectomie, 222 (90%) des TEP/TDM-PSMA-11 étaient positives (7), taux lié à la concentration sérique de PSA: 58% pour moins de 0,5 ng/mL contre 97% au-delà. Le taux de détection était également lié à la « vitesse » ou au temps de doublement du PSA (< 6,5 mois

(8)) et au score de Gleason initial (7). Une étude incluant 155 patients en récurrence a confirmé cette relation entre taux de détection par PSMA-11 et concentration sérique de PSA : 44% en dessous de 1 ng/mL, 79% entre 1 et 2 ng/mL et 89% au-delà (9).

Récemment, une méta-analyse de la performance de la TEP/TDM avec un ligand du PSMA portant sur 16 articles incluant 1309 patients (10) a rapporté, en cas de RBCP, un taux de positivité de 76% (intervalle de confiance à 95% : 66-85%), augmentant avec la concentration sérique de PSA avant l'examen: 42% entre 0 et 0,2 ng/mL, 58% entre 0,2 et 1 ng/mL, 76% entre 1 et 2 ng/mL et 95% au-delà.

Dans notre étude, nous confirmons une tendance croissante (sans atteindre le seuil de significativité) du taux de positivité du PSMA-11 avec la concentration sérique de PSA: de 67% pour moins de 0,5 ng/mL, jusqu'à 81% (13/16) au-delà de 2 ng/mL.

#### *Comparaison de la TEP/TDM-FCH et au PSMA-11 en cas de récurrence de cancer de la prostate*

La comparaison de la détection de la récurrence en TEP/TDM avec le PSMA-11 et avec la FCH n'était pas un objectif de notre étude qui a recruté des patients dont la TEP/TDM-FCH n'était pas contributive, ce qui constituerait un biais de recrutement pour une étude comparative. De telles études comparatives ont déjà été rapportées. Une étude prospective comparative du PSMA-11 et de la FCH a inclus 38 patients en RBCP dont 34 après prostatectomie (11). L'examen avait été négatif avec les deux traceurs chez 12 patients, positif avec les deux traceurs dans 11 cas, positif avec le PSMA-11 seul dans 14 cas et avec la FCH seule dans 1 cas, résultat qui s'est avéré faux-positif.

Une étude rétrospective portant sur 37 patients en RBCP a retrouvé au total 78 lésions évocatrices de cancer de prostate chez 32 patients avec le PSMA-11 contre 56 lésions chez 26 patients avec la FCH (p=0,04) (12). Toutes les lésions détectées avec la FCH étaient aussi

visibles avec le PSMA-11. Chez 5 patients, aucun des deux traceurs n'a montré de foyer évocateur (12).

Dans notre étude, nous n'avons pas considéré le nombre de lésions détectées mais l'extension de la maladie au niveau de trois sites, ce qui correspond plus selon nous, à l'approche décisionnelle clinique.

### *Impact*

Nous avons pu évaluer l'impact des résultats de la TEP/TDM-PSMA-11 chez un peu plus de la moitié des patients, en comparant les stratégies de prise en charge décidées dans les RCP s'étant tenues avant et après réalisation de l'examen. Ceux-ci ont entraîné un changement dans la prise en charge du patient dans 67% des cas, principalement en conduisant à une thérapie ciblée à visée curative (Figure 1), ou en déclenchant la mise en route d'une hormonothérapie en cas de maladie métastatique (Figure 2). Ce taux d'impact est intermédiaire entre la valeur de 53% rapportée par Morigi et col. en 2015 (pour les seuls résultats de la TEP/TDM-PSMA-11 (11)) et de 76% par Albisinni et col. en 2017 (13).

### *Limitations*

La principale limitation de notre étude réside dans le faible nombre de patients inclus, en raison des difficultés liées à l'introduction en France de ce radiopharmaceutique diagnostique, issu de la recherche académique allemande: il n'existe pas actuellement de firme capable de promouvoir les études cliniques comparatives constituant un dossier d'AMM et les PHRC multicentriques déposés avec cet objectif n'ont pas été couronnés de succès. Il faut y ajouter les contraintes techniques liées au marquage sur site du PSMA-11 par le <sup>68</sup>Ga limitant le nombre d'examens à quelques unités par semaine, seulement dans les centres qui ont ce savoir-faire. Devant la montée de la demande des urologues et oncologues au vu des résultats

publiés dans des revues internationales, nous avons décidé de déposer à l'ANSM des ATU nominatives, qu'il faut obtenir pour chaque patient. Le délai entre les TEP/TDM-FCH puis au PSMA-11 qui en résulte, de 2,7 mois en moyenne, favorise, du fait de la progression de la récurrence, et a pu contribuer à un taux de détection élevé de la TEP/TDM-PSMA-11, pratiquée comme deuxième examen alors que l'examen préalable à la FCH n'était pas contributif.

Afin de porter rapidement à la connaissance des cliniciens les principaux résultats de cette étude pilote pour la France, nous avons limité la durée de suivi après la TEP/TDM-PSMA-11. De ce fait, il n'a été possible de définir un étalon de vérité au niveau patient et site que chez les 4 patients qui ont été opérés et chez qui l'histologie post-opératoire a confirmé les résultats du PSMA-11. Nous ne pouvons pas pour l'instant déterminer les performances diagnostiques dans notre série, alors que de telles données existent. Dans l'étude d'Afshar-Oromieh et col. publiée en 2015 (6), 446 foyers évalués par histologie ont permis de déterminer une sensibilité de 77% et une spécificité de 100% pour le PSMA-11, la sensibilité au niveau patient étant de 88%. Les sensibilités et spécificités calculées lors de la méta-analyse sont respectivement de 86% et 86% au niveau patient et 80% et 97% au niveau lésion (10).

## **CONCLUSION**

L'analyse de notre série confirme que la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 est efficace dans la localisation de la récurrence du cancer de la prostate, permettant d'identifier des cibles de maladie résiduelle non reconnues par les autres méthodes d'imagerie, avec un impact sur la prise en charge de 2 patients sur 3, et permettant fréquemment une thérapie ciblée. Enfin, dans une optique théranostique, la fixation du PSMA-11 par les lésions ouvre des possibilités de radiothérapie vectorisée au  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 lorsqu'une thérapie ciblée n'est pas envisageable.

## Références

1. Punnen S, Cooperberg MR, D'Amico AV, Karakiewicz PI, Moul JW, Scher HI, et al. Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2013;64:905-15.
2. Eyben FE von, Kairemo K. Acquisition with <sup>11</sup>C-choline and <sup>18</sup>F-fluorocholine PET/CT for patients with biochemical recurrence of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nucl Med.* 2016;30:385-92.
3. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999;281:1591-7.
4. Yates DR, Rouprêt M, Drouin SJ, Comperat E, Ricci S, Lacave R, et al. Quantitative RT-PCR analysis of PSA and prostate-specific membrane antigen mRNA to detect circulating tumor cells improves recurrence-free survival nomogram prediction after radical prostatectomy. *Prostate.* 2012;72:1382-8.
5. Bluemel C, Krebs M, Polat B, Linke F, Eiber M, Samnick S, et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT in patients with biochemical prostate cancer recurrence and negative <sup>18</sup>F-choline-PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2016;41:515-21.
6. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:197-209.
7. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of hybrid <sup>68</sup>Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015;56:668-74.
8. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, et al. <sup>68</sup>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;42:1284-94.
9. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, Vogg A, Drude NI, Vöö S, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [<sup>68</sup>Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:397-403.
10. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive <sup>68</sup>Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70:926-37.
11. Morigi JJ, Stricker PD, Leeuwen PJ van, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective comparison of <sup>18</sup>F-fluoromethylcholine versus <sup>68</sup>Ga-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;56:1185-90.

12. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a  $^{68}\text{Ga}$ -labelled PSMA ligand and  $^{18}\text{F}$ -choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:11-20.
13. Albisinni S, Artigas C, Aoun F, Biau I, Grosman J, Gil T, et al. Clinical impact of  $^{68}\text{Ga}$ -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*. 2016.



## Légende des Tableaux

Table 1 : Caractéristiques des patients

Patient's characteristics

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques des patients et du taux d'impact sur la prise en charge des patients en fonction du résultat de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

Patient's characteristics and therapeutic impact according to  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT results.

Tableau 3 : Résultats des TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (PSMA-11), concordance avec les résultats des TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine (FCH) et taux d'impact sur la stratégie thérapeutique

$^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT results: concordance with  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine (FCH) PET/CT results and therapeutic impact

## Légende des figures

Figure 1 : Patient de 63 ans opéré en janvier 2012 d'un adénocarcinome prostatique Gleason 7 (3+4), avec PSA initial à 6 ng/mL et nadir post-opératoire indétectable. Le patient présente depuis le début de l'année 2016 une élévation de la concentration sérique de PSA à 0,3 ng/mL en septembre 2016. La TEP/TDM à la <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 (à droite) a permis de détecter un micro-ganglion hyperfixant en ilio-obturateur droit (flèches), qui n'était pas hypermétabolique sur la TEP/TDM à la <sup>18</sup>F-fluorocholine réalisée moins de 1 mois avant (à gauche). Ce patient qui était alors en surveillance a bénéficié d'un traitement local par radiochirurgie robotisée.

A 63-year-old man with history of prostatectomy in January 2012 for Gleason 7 (3+4) prostatic adenocarcinoma, initial PSA serum level at 6 ng/mL and undetectable post-surgical nadir level. The patient is presenting a rise in the PSA serum level since the beginning of 2016; up to 0,3 ng/mL in September 2016. <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT (right) detected an uptake from a right ilio-obturator lymph node (arrow), which was not hypermetabolic on <sup>18</sup>F-fluorocholine performed 1 month before (left). Thus, the patient was treated with robotic radiosurgery.

Figure 2 : Patient de 61 ans opéré en mars 2013 d'un adénocarcinome prostatique Gleason 9 (5+4), avec PSA initial à 15 ng/mL et nadir post-opératoire indétectable. Le patient présente depuis le début de l'année 2015 une élévation de la concentration sérique de PSA à 0,5 ng/mL en juin 2015, jusqu'à 11,3 ng/ml en mai 2016. La TEP/TDM à la <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 (à droite) a permis de détecter plusieurs micro-ganglion hyperfixants axillaire superficiel gauche et en lombo-aortique (flèches), qui n'était pas hypermétabolique sur la TEP/TDM à la <sup>18</sup>F-fluorocholine réalisée 1 mois avant (à gauche). Ce patient qui était alors en surveillance a bénéficié d'un traitement par hormonothérapie.

A 61-year-old man with history of prostatectomy in march 2013 for Gleason 9 (5+4) prostatic adenocarcinoma, initial PSA serum level at 15 ng/mL and undetectable post-surgical nadir level. The patient is presenting a rise in the PSA serum level since the beginning of 2015; up to 11,3 ng/mL in May 2016. <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT (right) detected multiple uptakes from right axillary lymph nodes and lombo-aortic lymph nodes (arrows), which were not hypermetabolic on <sup>18</sup>F-fluorocholine performed 1 month before (left). Thus, the patient was treated with hormonotherapy.

Table 1 : Caractéristiques des patients / Patient's characteristics

Effectif	33
Age moyen en années	67 (extrêmes: 55-79)
Score de Gleason initial	
$\leq 6$	2 (6%)
7	23 (70%)
$\geq 8$	8 (24%)
Concentration sérique initiale de PSA	
$< 10$ ng/mL	12 (36%)
$10 \leq \leq 20$ ng/mL	2 (6%)
$> 20$ ng/mL	4 (12%)
inconnue	15 (46%)
Résultat de la TEP/TDM à la FCH	
Négatif	22 (67%)
Douteux	11 (33%)
FCH : $^{18}\text{F}$ -fluorocholine	

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques des patients et du taux d'impact sur la prise en charge des patients en fonction du résultat de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11. Patient's characteristics and therapeutic impact according to <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT results.

Résultat de la TEP/TDM-PSMA-11 (niveau patient)	Positif	Négatif ou douteux	Comparaison
Effectif	25	8	
Age moyen en années	67 (extrêmes: 58-77)	67 (extrêmes: 55-79)	ns (0,5)
PSA moyen au diagnostic (ng/mL)	23,3 [IC95: 4,8-41,8]	6,8 [IC95: 3,9-9,6]	ns (0,1)
PSA moyen avant TEP/TDM-PSMA-11 (ng/mL)	4,1 [IC95: 1,6-6]	3.1 [IC95: -3,9-10,1]	ns (0,3)
Temps de doublement moyen de la concentration sérique du PSA (mois)	13 [IC95: 7 - 19]	3.5 [IC95: -2 - 9]	ns (0,5)
Ecart moyen entre la TEP/TDM à la FCH et au PSMA-11 (mois)	2,5 [IC95: 1,1-2,9]	2 [IC95: 2,3-3,7]	ns (0,2)
Taux d'impact sur la prise en charge	84,6%	20%	0,009

[IC95] : intervalle de confiance à 95% ; FCH : <sup>18</sup>F-fluorocholine

Tableau 3 : Résultats des TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 (PSMA-11), concordance avec les résultats des TEP/TDM à la <sup>18</sup>F-fluorocholine (FCH) et taux d'impact sur la stratégie thérapeutique

<sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT results: concordance with <sup>18</sup>F-fluorocholine (FCH) PET/CT results and therapeutic impact

TEP/TDM	FCH négative	FCH douteuse	Impact sur la stratégie (n/ n évaluables)
PSMA-11 négative	5	2	20% (1/5)
PSMA-11 douteuse	0	1	-
PSMA-11 positive	17	8	84.6% (11/13)